

# **Genomweite Analysen der genetischen Architektur von Sepsis und Gewichtsregulation**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität  
Jena

von M.Sc. Franziska Schönebeck  
geboren am 10.11.1989 in Arnstadt

## Gutachter

1. Prof. Dr. André Scherag, Universitätsklinikum Jena
2. PD Dr. Matthias Platzer, Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI) Jena
3. Prof. Dr. Konstantin Strauch, Helmholtz Zentrum München

Tag der öffentlichen Verteidigung:  
29.01.2019

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	D
1 Zusammenfassung .....	1
2 Einleitung .....	3
2.1 Grundlagen der Sepsis.....	3
2.1.1 Historische Entwicklung der Sepsis-Definitionen.....	4
2.1.2 Epidemiologische Maßzahlen zur Sepsis.....	7
2.2 Grundlagen der Adipositas.....	9
2.2.1 Definitionen und Kenngrößen zu Adipositas .....	10
2.2.2 Epidemiologische Kennzahlen zu Adipositas .....	11
2.3 Zusammenhänge zwischen Sepsis und Adipositas .....	12
2.4 Genetik komplexer Erkrankungen anhand der Beispiele Sepsis und Adipositas.....	14
2.4.1 Grundlagen der Genetik.....	14
2.4.2 Forschungsansätze .....	17
2.4.3 Genetische Untersuchungen zum Thema Sepsis .....	19
2.4.4 Genetische Untersuchungen zum Thema Adipositas .....	21
3 Ziele der Arbeit.....	23
4 Methodik.....	24
4.1 GWAS in Sepsispatienten .....	24
4.1.1 Datengewinnung der GWAS.....	24
4.1.2 Patienten der GWAS.....	25
4.1.3 Methodik der GWAS Analysen .....	26
4.2 Exomsequenzierungsstudie in Sepsispatienten .....	30
4.2.1 Datengewinnung der Exomsequenzierungsstudie .....	31
4.2.2 Patienten der Exomsequenzierungsstudie .....	32
4.2.3 Methodik der Exomsequenzierungsstudie .....	32

4.3	Vergleich der GWAS-Daten mit bestehender Literatur .....	34
4.4	Bestätigte häufige genetische Varianten für BMI Variabilität und Adipositas .....	35
4.4.1	Datengewinnung der BMI-GWAS Locke et al. (2015) und BMI-Exomgenotypisierung Turcot et al. (2018) .....	35
4.4.2	Methodik .....	35
5	Ergebnisse .....	37
5.1	Ergebnisse der GWAS .....	37
5.1.1	Primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität .....	37
5.1.2	Sekundäre Zielgröße 90 Tage Mortalität .....	42
5.1.3	Sekundäre Zielgröße SOFA-Score .....	46
5.2	Ergebnisse der Exomsequenzierung .....	50
5.2.1	Primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität .....	50
5.2.2	Sekundäre Zielgröße Sepsisverlauf in Extremgruppen .....	54
5.3	Vergleich der Ergebnisse mit aktueller Literatur .....	58
5.4	Vergleich der Ergebnisse mit den BMI assoziierten Varianten .....	60
6	Diskussion .....	67
6.1	Auswertung der GWAS-Ergebnisse .....	67
6.2	Auswertung der Exomsequenzierungsergebnisse .....	69
6.3	Auswertung des Literaturvergleichs zu sepsisrelevanten Signalwegen und GWAS-Ergebnissen .....	70
6.4	Auswertung der „Übergewichtsparadoxon“-Ergebnisse .....	72
6.5	Limitationen der Ergebnisse .....	74
7	Schlussfolgerung und Ausblick .....	77
8	Anhang .....	I
	Literaturverzeichnis .....	I
	Tabellenverzeichnis .....	XVIII



Abbildungsverzeichnis.....	XIX
Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Eigene Publikationen.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Danksagung .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Ehrenwörtliche Erklärung.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

APACHE	- Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
BMI	- Body Mass Index
BZgA	- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
DNA	- Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
FDR	- False Discovery Rate
GIANT	- Genetic Investigation of ANthropometric Traits
GWAS	- genomweite Assoziationsstudie
HIV	- Human Immunodeficiency Virus
HWE	- Hardy Weinberg Equilibrium
ICD	- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
kbp	- Kilobasenpaar
KI	- Konfidenzintervall
MAF	- Minor Allele Frequency (Häufigkeit des selteneren Allels)
MAP	- Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)
MODS	- Multi Organ Dysfunction Syndrome
mRNA	- Messenger RNA
OR	- Odds Ratio
PCA	- Principal Component Analysis (Hauptkomponentenanalyse)
PI3K	- Phosphoinositid-3-Kinasen
QQ-Plots	- Quantile-Quantile-Plots
RKI	- Robert Koch Institut
RNA	- Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SNP	- Single Nucleotid Polymorphism
SNV	- Single Nucleotid Variant
SOFA	- Sequential Organ Failure Assessment (Score)
TLR	- Toll-like Receptor
qSOFA	- Quick SOFA-Score
VISEP	- Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis
WHO	- World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

# 1 Zusammenfassung

Sepsis ist ein durch eine Infektion entstandener lebensbedrohlicher Zustand, bei dem der Körper die eigenen Organe schädigt (Singer et al. 2016). Die genauen Vorgänge, wie eine Sepsis entsteht und welche Einflussfaktoren auf ihren Verlauf wirken, sind nicht gänzlich bekannt. Eine optimale Behandlung oder sogar Vorsorge ist deshalb in vielen Fällen nicht möglich, was dazu führt, dass Sepsis immer noch der Hauptgrund für den Tod nach einer Infektion ist. Bei schweren Verläufen werden Mortalitätsraten von bis zu 60% erreicht (Brunkhorst 2006). Neben der Erforschung der Erreger wird auch der wirtsseitige Einfluss genetischer Faktoren untersucht. Es wurde festgestellt, dass genetische Aspekte weniger Einfluss auf das Auftreten einer Sepsis haben, sondern viel mehr auf ihren Verlauf (Petersen et al. 2010; Sørensen et al. 1988).

In dieser Arbeit wurden zwei Strategien verfolgt, um molekulargenetische Faktoren, die mit dem Verlauf einer Sepsis assoziiert sind, zu identifizieren.

Zunächst wurde eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) in 740 Sepsispatienten durchgeführt; alle Patienten erfüllten die Sepsis-3 Kriterien (Singer et al. 2016). Als Untersuchungsvariablen wurden die 28 und 90 Tage Mortalität sowie der Grad der Organdysfunktion in Form des SOFA-Scores (Sequential Organ Failure Assessment; gemittelt über 14 Tage nach Eintritt auf die Intensivstation) gewählt.

Die Daten einer unabhängigen Exomsequenzierungsstudie in 74 Sepsispatienten mit extremen Krankheitsverläufen (Taudien et al. 2016) wurden anschließend analysiert und dienten zur Validierung der GWAS-Befunde sowie zur Identifizierung möglicher weiterer Kandidatengene. Auswertungen erfolgten auf Varianten-, Gen- und Signalwegesebene.

Als dritter Aspekt erfolgte eine Untersuchung des „Übergewichtsparadoxons“ in Sepsen da es nur relativ wenige, meist methodisch problematische, molekulargenetische Arbeiten im Bereich Sepsis gibt. Hierbei wurden robust bestätigte genetische Assoziationen mit BMI-Variabilität (Locke et al. 2015; Turcot et al. 2018) in den vorliegenden GWAS- und Exomdatensätzen analysiert.

Anhand der Analysen konnte eine Region auf Chromosom 9q21.2 im Gen *VPS13A* mit dem Verlauf einer Sepsis assoziiert werden. Assoziationen waren in den GWAS-Analysen zur 28 Tage Mortalität sowie im SOFA-Score zu beobachten und konnten in der unabhängigen Exomsequenzierungsstudie bestätigt werden. Diese Region wird in der Literatur mit der für

das Immunsystem wichtigen Autophagie in Verbindung gebracht (Munoz-Braceras et al. 2015) und steht deshalb auch in Verbindung mit Herzerkrankungen, Morbus Crohn und malignen Tumoren (Cuervo und Macian 2014; Schneider und Cuervo 2014). In einer weiteren Region auf Chromosom 16q24.1 befindet sich das Gen *CRISPLD2*, dessen Expression bei Patienten mit septischem Schock reduziert war und mit dem Biomarker Procalcitonin in Verbindung gebracht wurde (Wang et al. 2013b). Vor allem diese beiden Regionen sollten gezielt in zukünftigen Studien untersucht werden. Bei der Literaturrecherche konnten drei Signalwege, die in den GWAS-Daten der 28 Tage Mortalität identifiziert wurden, bestätigt werden. Der Toll-like Rezeptor Signalweg ist stark mit der Immunantwort assoziiert (Ozinsky et al. 2000) und der C-Protein-Signalweg wurde häufig in Verbindung mit Sepsis gefunden (z.B. Levi und van der Poll 2007). Der Phosphoinositid-3-Kinase-Signalweg wird sowohl in aktuellen Tierforschungen mit sepsisinfizierten Mäusen (Fan et al. 2017) als auch mit Sepsispatienten (Qiao et al. 2014) in Verbindung gebracht.

Auf Basis der verfügbaren Daten konnte das „Übergewichtsparadoxon“ in Sepsen leider kaum weiter beleuchtet werden, obwohl die erwartete Anreicherung von Risikoallelen auch bei Sepsispatienten mit höherem BMI festgestellt werden konnte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Varianten, Gene und Signalwege, die mit dem Verlauf einer Sepsis assoziiert werden, identifiziert wurden und diese einen Beitrag für zukünftige Forschungen leisten können.

## **2 Einleitung**

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die Entwicklung einer Sepsis haben (Cohen et al. 2015). Das Vorliegen einer Adipositas ist einer dieser Risikofaktoren (Sakr et al. 2008). Andererseits konnte nachgewiesen werden, dass eine Adipositas prognostisch günstig für den weiteren akuten Krankheitsverlauf nach einer Sepsis ist (Kuperman et al. 2013). Dieser Widerspruch wird in der Literatur als „Übergewichtsparadoxon“ bezeichnet (Halle 2011). Sicher ist zudem, dass auch genetische Komponenten einen Einfluss auf die Entstehung und insbesondere den Verlauf einer Sepsis haben (Cohen et al. 2015; Petersen et al. 2010; Sørensen et al. 1988). Auf der Basis einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) werden in dieser Arbeit genetische Varianten („Single Nucleotide Polymorphism“ (SNP)) gesucht, die mit dem akuten Verlauf nach einer Sepsis assoziiert sind. Zudem sollen bereits validierte GWAS-Befunde zur Adipositas verwendet werden, um das „Übergewichtsparadoxon“ näher zu beleuchten. Die Arbeit ist in sechs Kapitel untergliedert. Kapitel 1 befasst sich mit relevanten Grundlagen zu den Themen Sepsis, Adipositas und Genetik. In Kapitel 3 werden die Ziele der Arbeit konkretisiert und in Kapitel 4 die Methodik erläutert. Die Ergebnisdarstellung erfolgt in Kapitel 5, die Bewertung dieser in Form einer Diskussion in Kapitel 6. Abschließend finden sich in Kapitel 7 Schlussfolgerungen und ein Ausblick für die zukünftige Forschung.

### **2.1 Grundlagen der Sepsis**

Sepsis, umgangssprachlich auch als Blutvergiftung bezeichnet, ist ein lebensbedrohlicher Zustand infolge einer Infektion, die mit einer Schädigung des Gewebes und der Organe einhergeht (Singer et al. 2016). Eine Infektion liegt dann vor, wenn pathogene Lebewesen oder Moleküle passiv oder aktiv in einen Körper eindringen, verbleiben und sich anschließend vermehren (Pschyrembel 2013). Pathogene Lebewesen können beispielsweise Parasiten, Pilze, Viren oder Bakterien sein. Viele Faktoren, darunter Hygieneaspekte, genetische Komponenten und Behandlungsmethoden, haben einen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf einer Sepsis (Cohen et al. 2015). Eine frühzeitige Erkennung einer Sepsis ist wichtig, um schwerstmögliche Verläufe, die mit einer hohen Mortalität einhergehen (Freitas et al. 2008), zu reduzieren und um auch mögliche psychische, physische und kognitive Langzeitfolgen nach einer Sepsis ggf. abzumildern (Shankar-Hari und Rubenfeld 2016). In den folgenden

Unterkapiteln werden die historische Entwicklung der Definition der Sepsis sowie epidemiologische Maßzahlen dargestellt.

### **2.1.1 Historische Entwicklung der Sepsis-Definitionen**

Bis in die 1990er Jahre gab es viele verschiedene Definitionen und Begrifflichkeiten zum Thema Sepsis. Dadurch konnten Forschungsergebnisse von Ärzten und Wissenschaftlern nicht miteinander verglichen werden, was unter anderem auch die Entwicklung von einheitlicheren Präventions- und Behandlungsmaßnahmen erschwerte. In den folgenden Jahren wurden deswegen Definitionen festgelegt und weiterentwickelt, die im Weiteren als Sepsis-1, Sepsis-2 und Sepsis-3 abgekürzt werden (Weis et al. 2017).

#### **Sepsis-1**

Im Jahr 1991 wurden auf der „Critical Care Medicine Consensus Conference“ die ersten Definitionen eingeführt, um die Begriffe Sepsis, schwere Sepsis sowie septischer Schock zu vereinheitlichen und somit eine klarere Diagnose zu ermöglichen (Bone 1992). Eine Sepsis konnte diagnostiziert werden, wenn der Verdacht auf eine Infektion und zwei von vier Kriterien für ein „Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom“ (SIRS) vorlagen (Vergleich Anhang A1). Ein Nachweis der Infektion durch mikrobiologische Untersuchungen war nicht zwingend notwendig.

#### **Sepsis-2**

Eine Überarbeitung von Sepsis-1 fand im Jahr 2001 statt (Levy et al. 2003), bei der weitere Festlegungen für die Begriffe schwere Sepsis, septischer Schock und das multiple Organversagen (MODS = „multiple organ dysfunction syndrome“) getroffen wurden. Es wurden vor allem neue Laborparameter und mögliche Symptome beschrieben; eine Erweiterung zu diesen Definitionen wurde durch die Deutsche Sepsis-Gesellschaft in Form von Leitlinien im Jahr 2010 veröffentlicht (Reinhart et al. 2010). Eine Übersicht zu den Definitionen und Erweiterungen ist im Anhang A1 dargestellt.

#### **Sepsis-3**

Im Jahr 2016 erfolgte eine erneute, erstmalig evidenzbasierte Bearbeitung der Definitionen (Singer et al. 2016). Die größten Neuerungen sind, dass die bisherig starke Fokussierung auf immunologische und inflammatorische Prozesse um Vorgänge des zellulären Metabolismus erweitert wurde und dass die Begriffe schwere Sepsis und SIRS nicht mehr genutzt werden

sollen. Kriterien für eine Sepsis orientieren sich jetzt stärker am SOFA-Score („Sequential Organ Failure Assessment“) (Vincent et al. 1996), da die Organschädigung für die Definition zentral wurde. Es wurde zudem hervorgehoben, dass Sepsis keine spezifische Krankheit, sondern ein Syndrom mit zum Teil unsicherer Pathobiologie ist. Die Diagnose einer Sepsis ist nicht an eng festgesetzte Kriterien gebunden und kann bisher auch nicht mit medizinischen Standardtests bestätigt oder ausgeschlossen werden. Dies liegt vor allem an der Vielzahl an Infektionen und Vorerkrankungen, die zu einer Sepsis führen können. Die Expertenkommission bemängelte, dass seit Einführung der Definitionen häufig auch nicht lebensbedrohliche Infektionen als Sepsis eingestuft wurden. Ein weiterer Kritikpunkt war, dass oft unterschiedliche medizinische Kennwerte genutzt wurden, um eine schwere Sepsis zu diagnostizieren. Die Kommission beschreibt deshalb im Rahmen von Sepsis-3 Eckpunkte/Thesen (Singer et al. 2016):

- Sepsis ist der Hauptgrund für den Tod nach einer Infektion. Eine Sepsis benötigt eine sofortige Behandlung.
- Eine Sepsis ist durch Faktoren des Pathogens und des Wirts (z.B. Geschlecht, Alter, Begleiterkrankungen, etc.) gekennzeichnet, die sich über die Zeit ändern. Sepsis unterscheidet sich von einer normalen Infektion durch eine nicht normale Immunantwort und einer sich (daraus) entwickelnden Organdysfunktion.
- Eine Organdysfunktion ist nicht immer schnell erkennbar, deswegen sollten Patienten mit Infektionen darauf immer untersucht werden. Häufig wird die zugrundeliegende Infektion jedoch nicht identifiziert und diagnostiziert.
- Der Phänotyp einer Sepsis ist veränderlich, z.B. durch Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahme, etc.
- Spezifische Infektionen können in lokalen Organdysfunktionen resultieren, ohne eine systemische Immunantwort zu erzeugen.

Um die alten Definitionen (Bone 1992; Reinhart et al. 2010; Levy et al. 2003, siehe Anhang A1) zu spezifizieren, wurden neue Kriterien anhand des SOFA-Scores (Singer et al. 2016; Vincent et al. 1996) bzw. des Quick-SOFA Scores (qSOFA) (Singer et al. 2016; Seymour et al. 2016) eingeführt. Das Bewertungssystem des SOFA-Scores findet sich im Anhang A2. Die neuen Begriffe und Definitionen für eine Sepsis bzw. einen septischen Schock sind im Folgenden aufgelistet:

## Sepsis

- Sepsis ist definiert als lebensgefährliche Organdysfunktion durch eine dysregulierte Immunantwort auf eine Infektion.
- Organdysfunktion kann als akute Veränderung des SOFA-Scores  $\geq 2$  Punkte während einer Infektion diagnostiziert werden.
  - Der Basis-SOFA-Score kann bei Patienten, die keine bestehenden Organdysfunktionen aufweisen, als Null angenommen werden.
  - Ein SOFA-Score  $\geq 2$  spiegelt ein Mortalitätsrisiko von ca. 10% in einer normalen Patientenpopulation im Krankenhaus wider, die eine mutmaßliche Infektion haben. Auch der Zustand von Patienten mit moderater Funktionsstörung kann sich schnell verschlechtern, wenn notwendige Maßnahmen nicht umgehend eingeleitet werden.
- Für Patienten bei denen ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation vermutet wird oder die vermutlich im Krankenhaus sterben werden, kann der qSOFA-Score erhoben werden. Der qSOFA-Score untermauert die prognostische Validation der Sepsis-3 Definition. Bei diesem werden Veränderungen im psychischen Zustand, ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)  $\leq 100$  mmHg und eine Respirationsrate von  $\geq 22$ /min gewertet. Seymour et al. (2016) stellen in ihrer Arbeit heraus, dass der qSOFA-Score auch auf Normalstation erhoben werden kann.

## Septischer Schock

- Ein septischer Schock ist ein Spezialfall einer Sepsis, in dem die zugrundeliegenden Zell- und Kreislaufanomalien so schwer sind, dass die akute Mortalität nochmal stark zunimmt. Im Fall eines septischen Schocks liegt die Krankenhaussterblichkeit bei ca. 40%.
- Ein septischer Schock kann diagnostiziert werden, wenn eine anhaltende Hypotonie besteht, die den Einsatz von Vasopressoren notwendig macht, um einen Blutdruck von  $\geq 65$  mmHg aufrecht zu erhalten. Außerdem liegt der Lactatwert bei  $> 2$  mmol/l (18 mg/dl) trotz ausreichender Volumenzufuhr.



### **2.1.2 Epidemiologische Maßzahlen zur Sepsis**

Als wichtigste epidemiologische Maßzahlen werden bei Erkrankungen häufig Informationen zu Morbidität und Mortalität angegeben. Die veröffentlichten Zahlen zum Thema Sepsis variieren zwischen Ländern, Zeiträumen, den genutzten Definitionen und der Art der Erfassung der Daten jedoch stark. Aussagen zu weltweiten epidemiologischen Kennwerten können bisher nicht genau quantifiziert werden. Die Anzahl an Sepsiserkrankungen wird jedoch als weltweit steigend betrachtet und ist eine der häufigsten Todesursachen (siehe z.B. Kumar et al. 2011). Gründe hierfür sind z.B. die immer älter werdende Bevölkerung und die damit einhergehende größere Anzahl an Begleiterkrankungen sowie die vermehrte Diagnose einer Sepsis (Singer et al. 2016) unter anderem durch die immer besser werdende Aufklärung zum Thema. Als weiterer Grund für den Anstieg der Diagnose wird eine Überkodierung als Folge wirtschaftlicher Anreize genannt (siehe z.B. Rhee et al. 2017). Im Weiteren werden Morbiditäts- und Mortalitätsdaten von ausgewählten Studien aus Deutschland, den USA und Australien/Neuseeland vorgestellt.

#### **Morbidität**

Das Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet) führte von 2003 bis 2004 eine Studie zur Prävalenz von Sepsis auf 454 Intensivstationen an 3877 Patienten durch (Brunkhorst 2006). Die Studie ergab, dass nach Hochrechnungen davon ausgegangen werden kann, dass pro Jahr 79.000 Personen (entspricht 116 von 100.000 Einwohnern) in Deutschland an einer Sepsis und 75.000 Personen (110 von 100.000 Einwohnern) an einer schweren Sepsis erkranken (jeweils gemäß den Sepsis-2 Definitionen nach Levy et al. 2003). Das statistische Bundesamt ging zuvor von 39.000 Erkrankungen pro Jahr aus (ICD-10 basierte Krankenhausentlassungen). Die SepNet Forscher veröffentlichten 2016 aktuellere Zahlen zur Sepsismorbidität (SepNet Critical Care Trials Group 2016). Im Zeitraum vom 04.11.2013 bis 01.12.2013 wurden die Daten von 11.883 Patienten von 133 Intensivstationen in deutschen Krankenhäusern ausgewertet. Die Autoren berichten von 1503 Patienten (12,6%), welche die Diagnose schwere Sepsis bzw. septischer Schock erhielten (Definitionen siehe SepNet Critical Care Trials Group 2016). Eine neuere Studie von Fleischmann et al. (2016) beschäftigte sich mit Sepsisfällen in Deutschland in den Jahren 2007 bis 2013. Die Fallidentifikation wurde anhand von ICD-10-Codes vorgenommen. Dabei ergab sich, dass die Anzahl von Sepsisfällen jährlich um durchschnittlich 5,7% anstieg (insgesamt von 200.535 (2007) auf 279.530 (2013) Patienten). Der

Anteil von Patienten mit schwerer Sepsis (ICD-Codes siehe Fleischmann et al. 2016) stieg von 27% auf 41% an. Im Gegensatz zu den von Brunkhorst (2006) veröffentlichten Daten, werden in Fleischmann et al. (2016) nicht nur Patienten auf der Intensiv- sondern auch auf Normalstation betrachtet.

In einer Untersuchung zu Sepsisfällen in Australien und Neuseeland von Kaukonen et al. (2014) wurde festgestellt, dass die Anzahl an Patienten mit schwerer Sepsis (gemäß Sepsis-2) zwischen den Jahren 2000 bis 2012 anstieg. In diesem Zeitraum wurden die Daten von 1.037.115 Patienten auf 171 Intensivstationen betrachtet und es wurden immer dieselben Kriterien zur Feststellung des Vorliegens einer Sepsis angewendet, so dass zeitliche Unterschiede im Kodierverhalten hierbei weniger bedeutsam sein sollten. Insgesamt hatten 101.064 Patienten eine schwere Sepsis, was einem Anteil von 9,7% entspricht. Die Autoren beschreiben einen Anstieg des Anteils an schweren Sepsisfällen von 7,2% im Jahr 2000 zu 11,1% im Jahr 2012.

Rhee et al. (2017) untersuchten die Sepsismorbidität in sieben unabhängigen Datensätzen aus 409 US-amerikanischen Krankenhäusern im Zeitraum von 2009 bis 2014. In dieser Zeit wurden 2.901.019 Patienten behandelt von denen 14,6% eine schwere Infektion (Definition siehe Rhee et al. 2017) und 6,0% eine Sepsis (gemäß Sepsis-3) hatten. Es konnten keine Veränderungen zwischen 2009 und 2014 bezüglich der Prävalenz festgestellt werden. Die genannten Werte beziehen sich auf Patienten, die anhand von klinischen Merkmalen auf der Basis von Fallakten als Sepsispatienten eingestuft werden konnten (Details siehe Rhee et al. 2017). Allerdings stieg die Sepsisprävalenz der gleichen Patienten im genannten Zeitraum kontinuierlich an, wenn die abrechnungsrelevanten ICD-kodierten Sepsisfälle betrachtet wurden.

## **Mortalität**

Laut Brunkhorst (2006) wurde nicht nur die Morbidität sondern auch die Mortalität mit 6000 Fällen pro Jahr unterschätzt. In der besagten Studie wurde ermittelt, dass 54% der Patienten mit schwerer Sepsis innerhalb von 90 Tagen verstarben. Das entspricht 60.000 Todesfällen pro Jahr und ist somit die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Die Autoren der aktuelleren Studie (SepNet Critical Care Trials Group 2016) mit Daten von 2013 berichten von Intensivstationsmortalitäten von 34,3% bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischen Schock und 6% bei Patienten ohne Sepsis. Die gesamte Krankenhausmortalität beträgt 40,4% bei

Patienten mit schwerer Sepsis/septischen Schock. Wurden die neuen Sepsisdefinitionen (Singer et al. 2016) genutzt, stieg die Intensivstationsmortalität auf 44,3% und die Krankenhausmortalität auf 50,9%. In Fleischmann et al. (2016) sank die Sterblichkeitsrate im Beobachtungszeitraum von 2007 bis 2013 von 27% auf 24,3% (entspricht 67.849 verstorbenen Patienten im Jahr 2013).

Die Untersuchung der australischen/neuseeländischen Patienten lieferte Hinweise auf eine sinkende Mortalität. Die Krankenhausmortalität der Patienten mit schwerer Sepsis betrug im Gesamtzeitraum von 2000 bis 2012 24,2%. Im Jahr 2000 verstarben 35% der Fälle; in 2012 jedoch nur 18,4% (Kaukonen et al. 2014). Iwashyna und Angus (2014) liefern hierzu zwei mögliche Erklärungen. Die erste ist, dass heute mehr Fälle als schwere Sepsis eingestuft werden, obwohl diese nach klinischen Merkmalen keine Sepsispatienten sind (siehe Rhee et al. 2017). Werden zunehmend einfache Fälle als (schwere) Sepsis diagnostiziert, so kann der Eindruck einer sinkenden Mortalität entstehen, was in der Literatur auch als Will-Rogers-Phänomen bekannt ist. In Brunkhorst und Scherag (2014) wird als weitere Schwierigkeit der Endpunkt Krankenhausmortalität genannt. Im Unterschied zur 28 oder 30 Tage Mortalität ist die Krankenhaussterblichkeit von Faktoren des Patientenmanagements abhängig. Patienten, die frühzeitig verlegt werden, haben eine kürzere Krankenhausverweildauer und eine geringere „Chance“ im Krankenhaus zu sterben.

In der Studie von Rhee et al. (2017) wird angegeben, dass von 423.758 Patienten mit einer schweren Infektion (siehe Rhee et al. 2017) 32.574 (7,7%) verstarben (im Zeitraum von 2009 bis 2014). Von den 173.690 Patienten mit einer Sepsis verstarben 26.061 (15,0%) im Krankenhaus und 10.731 Patienten wurden in ein Hospiz verlegt. Diese Daten basieren auf der Betrachtung der klinischen Merkmale für die keine Hinweise auf Veränderungen zwischen 2009 und 2014 festgestellt werden konnten. Die auf ICD-Code basierte Mortalität sank hingegen. Auch hier sehen die Autoren eine zu häufige Kodierung der leichten Sepsisfälle als Ursache.

## **2.2 Grundlagen der Adipositas**

Adipositas ist ein vor allem in Industrienationen auftretendes Problem und wird in der Medizin in den meisten Fällen als Begleiterscheinung und nicht als Krankheit aufgefasst (Hebebrand et al. 2004). Genaue Definitionen und Kenngrößen werden im Kapitel 2.2.1 beschrieben.

ben. Ursachen für Übergewicht sind vielfältig und können in verschiedene Aspekte unterteilt werden. Eine dieser Einteilungen stammt von Burniat et al. (2006) und gliedert sich in folgende Punkte: molekular-biologische Faktoren, Ernährungsverhalten, Bewegungsverhalten und psychosoziale Faktoren. Zu den molekular-biologischen Faktoren zählen neben molekularen Prozessen, wie z.B. der Lipolyse, auch genetische Einflüsse. Adipositas hat Auswirkungen auf das soziale Leben, die Bewegungsfreiheit und die Lebensqualität und steht im Zusammenhang mit vielen Krankheiten wie Diabetes (Abdullah et al. 2010), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Emerging Risk Factors Collaboration 2011), malignen Erkrankungen (Renehan et al. 2008) und psychischen Störungen (Wardle und Cooke 2005). Übergewicht und Adipositas gehören aufgrund dieser Folgeerkrankungen weltweit betrachtet zu einem der größten Gesundheitsrisiken (WHO 2009). Epidemiologische Kennzahlen zur Quantifizierung des Risikos sind im Kapitel 2.2.2 dargestellt.

### 2.2.1 Definitionen und Kenngrößen zu Adipositas

Adipositas ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts (WHO 2000). Als Berechnungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation wird häufig der Body-Mass-Index (BMI) genutzt (Watson et al. 1979). Er wird mit folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Körperhöhe}^2} \quad \left[ \frac{kg}{m^2} \right] \quad (1)$$

Er ist somit eine für Körperhöhe korrigierte Gewichtsangabe. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat eine Gewichtsklassifikation für Erwachsene anhand des BMI (WHO 2000), wie in Tabelle 2-1 dargestellt, definiert.

Tabelle 2-1: Gewichtsklassifikation anhand des BMIs nach WHO

BMI in kg/m <sup>2</sup>	Gewichtsklassifikation
< 18,5	Untergewicht
18,5-24,99	Normalgewicht
25-29,99	Übergewicht (gering erhöht)
30-34,99	Adipositas Grad I (erhöht)
35-39,99	Adipositas Grad II (hoch)
> 40	Adipositas Grad III (sehr hoch)

Diese Einteilung gilt im Wesentlichen für westliche Industrienationen; angepasste WHO Empfehlungen (WHO Expert Consultation 2004) gibt es beispielsweise für asiatische Populationen.

Der BMI ist ein nicht unumstrittener Indikator zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas (Ahima und Lazar 2013). Im Vergleich zu anderen Übergewichtsindikatoren wie Körpermitte oder Hautfaltenmessung (Khosla und Lowe 1967) ist der BMI jedoch schnell, einfach und gut standardisiert messbar. Allerdings hat die Nutzung des BMI auch Nachteile. Das Verhältnis von Muskel- zu Fettmasse wird nicht berücksichtigt, was bei Personen mit einem hohen Muskelanteil zu einem klassifizierten Übergewicht führt und bei Personen mit Muskelschwund, wie bei älteren Menschen, fälschlicherweise zu Untergewicht. Des Weiteren gibt es Unterschiede zwischen Frauen und Männern im Anteil der Muskelmasse, die in der WHO-Definition keine Beachtung finden. Bei Menschen mit einem gestörten Wasserhaushalt oder mit Amputationen ist der BMI kein geeignetes Maß, in entsprechenden Studien sollten andere Kennwerte genutzt werden. Es gibt allerdings angepasste Formeln zur Berechnung des BMI, bei denen diese Faktoren berücksichtigt werden (z.B. Laughton et al. 2009).

### **2.2.2 Epidemiologische Kennzahlen zu Adipositas**

Die Anzahl übergewichtiger Menschen steigt weltweit. Waren es 1980 noch 857 Mio., so stieg die Anzahl 2013 auf 2,1 Mrd. an (Ng et al. 2014). Das Robert Koch-Institut (RKI) erhebt für die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) im Rahmen des Gesundheitsmonitorings Daten zum Thema Übergewicht und Adipositas in Deutschland. In der Studie „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (1. Welle)“ aus dem Jahr 2013 (Mensink et al. 2013) wurde von 8152 Patienten das Gewicht im Zeitraum von 2008 bis 2011 erfasst und Gewichtsentwicklungen im Vergleich zu den Daten von 1998 untersucht. Dabei wurde bei 67,1% der deutschen Männer sowie bei 53,0% der Frauen zwischen 18 und 79 Jahren Übergewicht festgestellt. Der Anteil der adipösen Männer lag bei 23,3%, der der Frauen bei 23,9%. Im Vergleich zu den Daten aus dem Jahr 1998 blieb der Anteil Übergewichtiger zwar auf hohem Niveau stabil, für den Anteil der Adipösen war ein Anstieg zu verzeichnen. Ein weiteres Ergebnis der Studie war, dass der Anteil adipöser Menschen vom sozioökonomischen Status abhängt. Bei Menschen mit geringerem Einkommen und geringer Bildung waren Übergewicht und Adipositas häufiger. In einer anderen Studie des RKI (Bzga 2008) wurden Ergebnisse zum Thema Übergewicht bei Kindern veröffentlicht. Um Übergewicht in dieser Gruppe festzustellen wird nicht die genannte BMI-Formel genutzt, sondern Perzentilkurven. Perzentilkurven bilden BMI Referenzdaten für eine Stichprobe desselben Geschlechts und Alters ab. Auf diese Weise ist es möglich die geschlechts- und altersabhängigen Kör-

perentwicklungsaspekte zu berücksichtigen. Näheres zur Erstellung der Perzentilkurven findet sich in Kromeyer-Hauschild et al. (2015). 15% der Kinder und Jugendlichen zwischen 3 und 17 Jahren sind laut der Studie (BzGA 2008) übergewichtig, ein Drittel von diesen sogar adipös. Im Vergleich zu den 1980er/ 1990er- Jahren hat sich der Anteil übergewichtiger Kinder somit um 50% erhöht. Am häufigsten sind Kinder betroffen, deren Eltern an Übergewicht leiden. Schon im Kindesalter geht Übergewicht mit Folgeerkrankungen wie Diabetes oder Bluthochdruck einher (BzGA 2008).

Neben den gesundheitlichen Folgen für die Betroffenen hat Adipositas auch ökonomische Auswirkungen. Laut einer Studie (Knoll und Hauner 2008) entstanden im Jahr 2003 direkte Kosten in Höhe von 11,39 Mrd. Euro durch Adipositas und assoziierten Begleiterkrankungen sowie weitere 1,4 bis 1,6 Mrd. Euro durch indirekte Kosten (z.B. vorzeitige Berentung, krankheitsbedingte Arbeitsausfälle, etc.). Aus diesen Gründen ist es wichtig neben konkreter Präventionsforschung auch Forschung zu den Themen genetische und umweltbedingte Einflussfaktoren auf die Entstehung von Übergewicht und Adipositas zu betreiben. Ein besseres Verständnis der Grundlagen kann dazu führen, dass die Inzidenz nachhaltig gesenkt wird und die gesundheitlichen und volkswirtschaftlichen Folgen reduziert werden.

### **2.3 Zusammenhänge zwischen Sepsis und Adipositas**

In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Übergewicht und Sepsis untersucht. Trivedi et al. (2015) bieten hierzu eine Zusammenfassung in Form einer systematischen Übersichtsarbeit, welche sieben Studien umfasst. Dabei wurden widersprüchliche Ergebnisse gefunden, die zum Teil auch unter dem Begriff „Übergewichtsparadoxon“ zusammengefasst werden. Das Paradoxon besteht darin, dass es im Verlauf bestimmter Krankheiten prognostisch günstig zu sein scheint, übergewichtig zu sein, obwohl es umgekehrt Daten gibt, die belegen, dass Übergewicht ein Risikofaktor für die Entstehung derselben Krankheiten ist (Preston und Stokes 2014).

In einer retrospektiven Untersuchung von Kuperman et al. (2013) wurde beispielsweise der Einfluss von Übergewicht auf die Sepsismortalität untersucht. Dazu wurden 792 Patientenakten genutzt, die in einem Krankenhaus in den USA im Zeitraum von 2007 bis 2010 erstellt wurden. Um einen Zusammenhang zu zeigen, wurde der BMI von den überlebenden mit dem der verstorbenen Sepsispatienten verglichen. Die durchschnittlichen BMI-Werte unter-

scheiden sich mit  $27,6 \text{ kg/m}^2$  bei den Überlebenden im Vergleich zu  $26,3 \text{ kg/m}^2$  bei den Verstorbenen. Nach Korrektur für die Kovariablen Alter, Geschlecht, Schweregrad der Sepsis, Länge des Krankenhausaufenthalts und Komorbiditäten konnte jedoch kein Unterschied mehr nachgewiesen werden. Wurde der BMI in Kategorien unterteilt (Normalgewicht vs. Übergewicht und Normalgewicht vs. Untergewicht) und nicht mehr als quantitativ stetige Variable betrachtet, konnten ebenfalls keine Unterschiede festgestellt werden. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass übergewichtige Patienten ein höheres Risiko haben an einer Sepsis zu erkranken als normalgewichtige (Wang et al. 2013a). Es konnte jedoch auch nachgewiesen werden, dass übergewichtige Patienten, die eine Sepsis hatten, eine geringere Mortalität aufwiesen (Arabi et al. 2013; Wang et al. 2013a). Andere Studien, wie z.B. Sakr et al. (2008), konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen dem Risiko an einer Sepsis zu sterben und Übergewicht nachweisen. In der genannten Studie mit 2878 Patienten wurde festgestellt, dass adipöse ( $\text{BMI} = 30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ ) und schwer adipöse Menschen ( $\text{BMI} = 35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ ) öfter an intensivstationsbedingten Infektionen leiden und einen längeren Krankenhausaufenthalt haben. Es wurden aber keine Unterschiede bezüglich der Mortalität zwischen über- und normalgewichtigen Patienten gefunden.

Preston und Stokes (2014) beleuchteten explizit das Thema „Übergewichtsparadoxon“, jedoch unabhängig vom Thema Sepsis. Dazu untersuchten sie Personen mit Prädiabetes und analysierten den Zusammenhang zwischen Krankheit, Übergewicht und Raucherstatus. Dabei stellten sie paradoxerweise fest, dass Raucher, die Diabetes und Übergewicht haben, eine niedrigere Krankenhausmortalität aufweisen als normalgewichtige Raucher; wurden jedoch nur Nichtraucher betrachtet, war die Mortalität bei Normalgewichtigen niedriger. Diese Studie verdeutlicht, dass Selektionseffekte bei der statistischen Modellierung berücksichtigt werden müssen und dass komplexe Phänotypen wie Übergewicht oder Sepsis nicht unabhängig von anderen relevanten Einflussfaktoren betrachtet werden können.

Da genetische Faktoren sowohl für die Gewichtsregulation als auch für die Sepsis relevant sind, könnten Untersuchungen genetischer Varianten von Intensivstationspatienten einen Beitrag zur Klärung des „Übergewichtsparadoxons“ leisten. In diesem Fall könnte der Einfluss von Varianten auf Körpergewichtsunterschiede als Risikofaktor für das Entwickeln einer Sepsis untersucht werden. Anschließend könnten die Varianten mit dem Verlauf einer Sepsis assoziiert werden.

## **2.4 Genetik komplexer Erkrankungen anhand der Beispiele Sepsis und Adipositas**

In diesem Abschnitt wird eine Einführung in die für die weitere Arbeit benötigten Begrifflichkeiten gegeben. Kapitel 2.4.1 befasst sich mit wichtigen Fachbegriffen zu genetischen Strukturen. Im Kapitel 2.4.2 stehen die Forschungsansätze der GWAS und Exomsequenzierung im Vordergrund, während in den letzten Kapiteln 2.4.3 und 2.4.4 auf den aktuellen Stand der humangenetischen Forschung zu den Themen Adipositas und Sepsis eingegangen wird.

### **2.4.1 Grundlagen der Genetik**

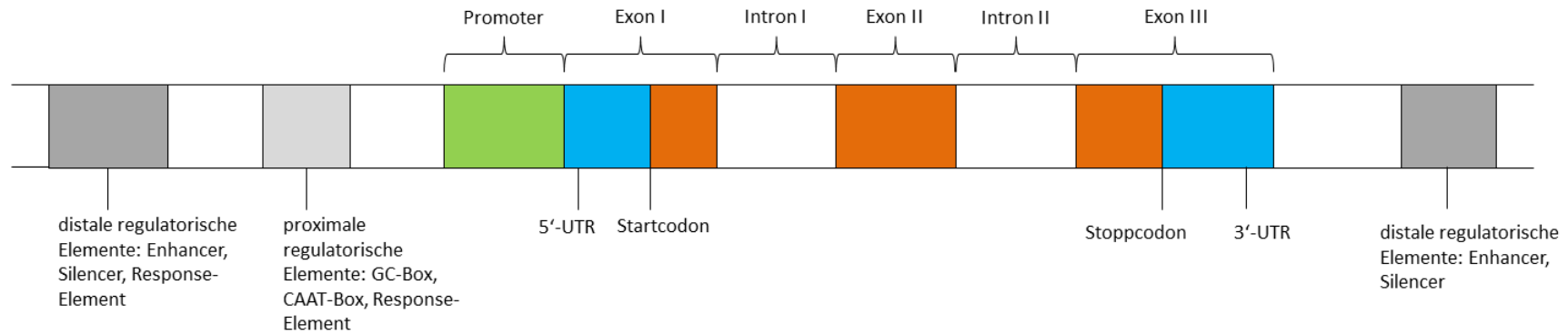
Die Gesamtheit aller genetischen Informationen eines Lebewesens wird als Genom bezeichnet. Es besteht aus allen materiellen Trägern der vererbaren Informationen. Diese Informationen liegen auf Chromosomen, von denen der gesunde Mensch jeweils 22 autosomale und ein gonosomales Chromosomenpaar besitzt. Ein Chromosom ist ein Makromolekülkomplex, der u.a. aus proteinkodierenden Genen besteht, von denen der Mensch zwischen 20.000 und 25.000 besitzt (International Human Genome Sequencing Consortium 2004; Stand Januar 2018: 20.376). Bei Menschen liegen auf den identischen Abschnitten der homologen Chromosomen die gleichen Gene.

Die DNA („deoxyribonucleic acid“; Desoxyribonukleinsäure) ist ein in allen Lebewesen vorkommendes Biomolekül und der Trägerstoff von Erbinformationen. Im Normalzustand ist sie als Doppelhelix aufgebaut und ist chemisch gesehen eine Nukleinsäure, die sich aus aneinander gereihten Nukleotiden zusammensetzt. Die DNA von homo sapiens ist eine Sequenz von etwa 3 Mrd. Nukleotiden (Schaal et al. 2016). Ein Allel ist eine Variante eines genetischen Locus und unter diesem wird die Position entlang der DNA verstanden. Der Begriff Allel wird für unterschiedliche Aspekte verwendet, z.B. für spezifische Sequenzen, die elterliche Herkunft (mütterlich oder väterlich), die Beschreibung von Haplotypen (die Kombination von nebeneinanderliegenden Varianten auf einem bestimmten Abschnitt des DNA-Strangs) oder für Charakteristika wie Wildtyp vs. krankheitsverursachendes Allel. Ist die genetische Variante auf beiden Chromosomen identisch wird von Homozygotie gesprochen ansonsten von Heterozygotie (Schaaf und Zschocke 2018). Der Begriff Genotyp wird für die Kombination von DNA-Sequenzen an einem spezifischen Genort auf beiden Chromosomen verwendet. Als Phänotyp wird die physikalische Konstitution dieser genetischen Informationen bezeichnet. Die DNA umfasst Bereiche der Gene und des Raums zwischen den Genen (intergeni-



scher Raum). Die genomische Sequenz - die Abfolge der Allele - variiert zwischen den Menschen. Das menschliche Genom unterscheidet sich zwischen zwei Individuen nur um etwa 0,1% (Feuk et al. 2006). Die Abschnitte, in denen Varianten vorliegen, können unterschiedliche Längen aufweisen. In der Medizin wird der Begriff Mutation häufig für die krankheitsauslösende Variante verwendet (Schaaf und Zschocke 2018), allgemeiner ist jedoch nur die Nutzung des Begriffs Variante. Wenn eine Variante auf ein Basenpaar beschränkt ist, wird von „Single Nucleotid Variante“ (SNV) oder „Single Nucleotid Polymorphismus“ (SNP) gesprochen. Ein SNP ist eine Variation bei der das seltenere Allel in einer Population mit einer Frequenz  $\geq 1\%$  auftritt (Schaaf und Zschocke 2018), während SNV der allgemeinere Begriff ist und nicht von der Frequenz abhängt. Es sind in etwa 15 Mio. SNPs für das menschliche Genom validiert (Abecasis et al. 2010). Die Allele von SNVs und SNPs können den Phänotypen eines Merkmals bestimmen und liegen in unterschiedlichen Variantentypen, wie z.B. in proteinkodierenden Bereichen „nonsense“ oder „missense“ Varianten, vor. Beschrieben wird damit die erwartete (funktionelle) Auswirkung auf das zu kodierende Protein. Eine Übersicht über mögliche Varianten findet sich im Anhang A3.

Es gibt keine einheitliche Definition, wo ein Gen anfängt, wo es aufhört und welche Bereiche es umfasst. Der Anfangsbereich eines Gens wird als Promoterregion bezeichnet, der für die Einleitung der Transkription eines Gens verantwortlich ist. Im Anschluss daran befindet sich die 5'-UTR Region, die regulatorische Sequenzen zur Initiation der Translation enthält. Nach der Promoterregion schließt sich der Exon-Intron-Bereich eines Gens an, welcher vollständig transkribiert wird. Innerhalb dieses Raumes befinden sich das Start- und das Stoppcodon, welche den Beginn und das Ende der Translation, die sich an die Transkription anschließt, kennzeichnet. Die Transkription endet an der Polyadenylierungsstelle. Die 3'-UTR Region beginnt hinter dem Stoppcodon und enthält Bindungsstellen für Proteine, die die Translation regulieren. Außerhalb dieses Bereichs liegen Regionen mit distalen und proximalen regulatorischen Elementen, die auch einen Einfluss auf die Transkription haben können. Eine besondere Bedeutung haben die Exonen, da sie insbesondere proteincodierende Abschnitte der DNA beinhalten. Es wird davon ausgegangen, dass viele krankheitsverursachende Mutationen auf den Exonen liegen (Schaaf und Zschocke 2018). Zur Veranschaulichung der DNA dient Abbildung 2-1.



**Abbildung 2-1: Beispielhafter Ausschnitt einer DNA-Sequenz**

Die Transkription findet im Exon-Intron-Bereich statt.

## 2.4.2 Forschungsansätze

Zur Erforschung von Krankheiten auf genetischer Ebene gibt es verschiedene Ansätze. Beispiele sind familienbasierte Assoziationsstudien, Kandidatengenstudien oder GWAS. In dieser Arbeit soll auf die Themen Exomsequenzierung und GWAS eingegangen werden, da diese die Grundlagen der nachfolgenden Untersuchungen bilden. Übersichten über andere Methoden bieten z.B. Austin et al. (2013) oder Ziegler und König (2010). Im Anschluss wird kurz beschrieben, welche Vorteile Signalwegs-/Gensetanalysen bieten, da diese ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit angewendet werden.

### Genomweite Assoziationsstudie (GWAS)

Bei einer GWAS werden mit Hilfe eines DNA-Chips bei einem Individuum Genotypen tausender SNPs - über das gesamte Genom verteilt - bestimmt (Bickeböllner und Fischer 2007). Anders als bei einer Kandidatengenstudie, bei der eine Auswahl spezifischer genetischer Varianten genotypisiert wird, erfolgt bei einer GWAS a priori keine Festlegung auf bestimmte Gene - der Ansatz ist sozusagen hypothesenfrei. Ziel ist es, auch Varianten zu detektieren, die einzeln betrachtet nur einen geringen Einfluss auf ein Merkmal haben, im Zusammenspiel mit anderen Varianten jedoch größere Auswirkungen aufzeigen (polygenetische Vererbung). Um diese kleinen Effektgrößen mit ausreichender statistischer „Power“ entdecken zu können, müssen entsprechend große Stichproben charakterisiert werden. In vielen Fällen werden deshalb mehrere Studien zusammengefasst und mittels Metaanalyse in einem Konsortium ausgewertet (z.B. Locke et al. 2015).

Durch die enorme Anzahl an durchzuführenden statistischen Tests hat sich für GWAS als genomweites Signifikanzniveau  $5 \times 10^{-8}$  und als „suggestive evidence for an association“  $1 \times 10^{-5}$  etabliert (Clarke et al. 2011). Diese Schwellen werden verwendet, um die Anzahl falsch positiver Assoziationen zu begrenzen.

Eine GWAS ist immer sinnvoll, wenn anzunehmen ist, dass eine Erkrankung nicht von einem Kandidatengen sondern von vielen Varianten abhängt. Dabei liegt der Fokus auf Varianten, die eine *minor allele frequency* (MAF, Häufigkeit des selteneren Allels) zwischen 5-50% in der Bevölkerung haben. GWAS eignen sich daher weniger für die Untersuchung seltener Varianten, die auch einen Einfluss auf die Entwicklung eines Phänotyps haben können. Je mehr Patienten in die Analysen eingeschlossen werden, desto wahrscheinlicher ist es aber, auch

Varianten mit geringerer MAF zu identifizieren (Austin et al. 2013). Zum Beispiel solche, die zuvor nicht auf dem Chip vorgesehen waren, da die Menge an analysierenden Varianten mit Hilfe eines Referenzdatensatzes und Imputationstechniken (Hardy und Singleton 2009) erweitert werden kann.

### **Exomsequenzierung**

Im Gegensatz zu einer GWAS wird bei einer Exomsequenzierung nur das Exom betrachtet. Das Exom ist die Gesamtheit aller Exonen, der proteincodierenden Abschnitte. Es macht nur 1% des Genoms aus, was in etwa 30 Mio. Basenpaaren entspricht. Es wird jedoch angenommen, dass sich die große Mehrheit krankheitsverursachender Mutationen auf dem Exom befinden, da durch die Veränderungen auf DNA-Ebene am Ende bestimmte Proteine gar nicht oder mit einer veränderten Funktion gebildet werden (Schaaf und Zschocke 2018). Das exomweite Signifikanzniveau kann über die Anzahl der betrachteten Gene abgeleitet werden. 20.000 unabhängige Tests (d.h. ein Test pro proteinkodierendem Gen) entsprechen einem korrigierten Signifikanzniveau von  $2,5 \times 10^{-6}$  (Kiezun et al. 2012); andere Quellen gehen von einer höheren Anzahl an Tests aus und benennen ein zu verwendendes Signifikanzniveau von  $5 \times 10^{-7}$  (Lange et al. 2014). Oft werden Exomsequenzierungen in familienbasierten Studien durchgeführt oder bei extremem Phänotypen – z.B. extremen Verläufen von Erkrankungen (Austin et al. 2013).

Der größte Vorteil von Exomsequenzierungen ist, dass in die Analyse alle Varianten der kompletten Exomsequenz einfließen können – d.h. auch seltene Allele oder Varianten, die nur bei einer Person identifiziert werden. Bei der GWAS hingegen werden nur diskrete Stellen der DNA, aber auch solche im intergenischen Raum, genotypisiert.

Ein weiterer Vorteil der Exomsequenzierung ist, dass durch die geringere Variantenanzahl eine geringere Stichprobengröße ausreichend ist, um Effekte nachweisen zu können, da die Korrektur des Signifikanzniveaus (siehe oben) weniger streng ist.

### **Signalwege/Gensets**

Eine wichtige Methode um die Ergebnisse von Omic-Forschungen, worunter auch die GWAS- und Exomsequenzierungsanalysen zählen, einzuordnen, stellen Analysen biologischer Signalwege (engl. „pathway analysis“) dar. Sie können bei Fall-Kontroll Studien angewendet werden. Dabei wird eine Häufung von gruppierten, relevanten zusammengehörigen Genen in den Fällen bzw. Kontrollen gesucht. Ein Signalweg bzw. ein Genset stellt eine Zusammen-

fassung von Genen zu funktionellen Strukturen dar. Diese können anhand verschiedener Merkmale wie räumliche Lage, gemeinsame Krankheitsassoziation oder durch den biologischen Zusammenhang gebildet werden. Je nach Art der Studie werden Einzelinformationen von Teststatistiken (häufig p-Werte) einzelner Varianten zu Geninformationen zusammengefasst. Diese Geninformationen werden dann weiter in einem Signalweg/Genset genutzt. Ob eine außergewöhnliche Häufung von Genen innerhalb eines Gensets auftritt, lässt sich mit unterschiedlichen Methoden überprüfen (Goeman und Bühlmann 2007). Die größten Unterschiede zwischen den Methoden liegen in der Formulierung der Nullhypothese und in der Vergleichsstichprobe auf die sie sich beziehen (Details siehe Goeman und Bühlmann 2007). Der Vorteil von Signalwegsanalysen ist, dass Ergebnisse, die aus einer langen Liste von Genen bestehen und bei denen auf den ersten Blick kein biologischer Kontext erkannt werden kann, in einen Zusammenhang gebracht werden können. Es gibt verschiedene Datenbanken für Signalwege und Gensets (Vergleich García-Campos et al. 2015), die mit Hilfe von biologischem Wissen, mathematischen Analysen und Algorithmen entstanden sind. Analysen von Signalwegen haben ein breites Anwendungsspektrum. Sie bieten auch Hilfestellung, um neue Hypothesen zu generieren und entsprechende Experimente zu entwerfen. Gelegentlich eignen sich Ergebnisse dieser Analysen auch zur Validierung. Mit ihrer Hilfe wurden in der Vergangenheit beispielsweise die biologische Rolle von Kandidatengenen bestimmt und somit neue onkologische Therapieansätze entwickelt (Folger et al. 2011). Probleme bei der Nutzung von Programmen zur Analyse von Signalwegen/Gensets entstehen bei der Vergleichbarkeit von Ergebnissen, da die unterschiedlichen Datenbanken verschiedene Hintergrundinformationen nutzen, weshalb ähnliche Signalwege nicht unbedingt aus den gleichen Genen zusammengesetzt sind. Zudem ändern sich die Datenbanken ständig. Die Vielzahl von Algorithmen und die Auswahl der Gene, die in die Berechnungen einfließen, erschwert oft die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Nähere Informationen zu Methoden, Datenbanken sowie Vor- und Nachteilen von Signalwegsanalysen finden sich in García-Campos et al. (2015).

### **2.4.3 Genetische Untersuchungen zum Thema Sepsis**

Die bisher publizierten molekulargenetischen Studien zum Thema Sepsis sind hauptsächlich Kandidatengenstudien. Um die Qualität dieser zu bewerten, wurde ein Übersicht zu schon veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeiten angefertigt (Schöneweck et al. 2014). Dabei wurden qualitative Mängel festgestellt. Angaben zu Patienten, eingeschlossenen Stu-

dien und dem Studiendesign waren teilweise nicht vorhanden oder unzureichend beschrieben. Oft waren initiale Ergebnisse nicht replizierbar; nur wenige der untersuchten Varianten und dazugehörigen Gene hatten einen nachweisbaren (geringen) Einfluss auf die Entstehung oder den Verlauf einer Sepsis. Zu diesen Genen zählen beispielsweise Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (*PAI-1*), die an der Blutgerinnung beteiligt sind, oder Lymphotoxin- $\alpha$  (*LTA*), das sowohl an direkten Prozessen der Immunantwort als auch an der Bildung sekundärer lymphatischer Organe und der Apoptose beteiligt ist. Da Sepsis eine komplexe Erkrankung ist, deren Verlauf wahrscheinlich durch ein Zusammenspiel von vielen genetischen Varianten beeinflusst wird, sind GWAS eine geeignete Untersuchungsmethode um zumindest häufige Varianten zu adressieren. Allerdings wurden bis jetzt nur drei GWAS zum Thema Sepsis veröffentlicht (Man et al. 2013; Rautanen et al. 2015; Srinivasan et al. 2017), zuzüglich der hier vorgestellten Erkenntnisse (Scherag et al. 2016). Hierzu ist einschränkend anzumerken, dass die Studie von Man et al. (2013) an 1446 Patienten mit einer schweren Sepsis (Definitionen nach Levy et al. 2003) durchgeführt wurde und sich mit den Wechselwirkungen zwischen Varianten und Behandlungseffekten beschäftigt. Die Arbeit beinhaltet keine Informationen zum Einfluss der Varianten auf den Verlauf einer Sepsis. Rautanen et al. (2015) untersuchten den Zusammenhang zwischen der 28 Tage Mortalität und SNP Allelen von Sepsispatienten. Dabei wurden 1533 Patienten aus verschiedenen Kohorten, die eine Sepsis aufgrund einer Pneumonie entwickelt hatten, untersucht. Es konnten Allele eines SNPs (rs4957796 auf Chromosom 5) innerhalb des *FER* Gens mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert werden. Das Odds Ratio (OR) für die 28 Tage Mortalität betrug 0,56 (95%-Konfidenzintervall (KI): 0,45 - 0,69; p-Wert =  $5,6 \times 10^{-8}$ ; Referenzallel T). Bei einem so starken Zusammenhang wie von Rautanen et al. (2015) beschrieben, sollte davon auszugehen sein, dass der Effekt auch bei kleinen, unabhängigen Stichproben nachgewiesen werden kann. Der Effekt der *FER* Genvariante konnte jedoch mit den vorliegenden GWAS-Daten nicht bestätigt werden (Schöneweck et al. 2015). Eine mögliche Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse könnte darin bestehen, dass in Rautanen et al. (2015) alle Sepsiserkrankungen eingeschlossen wurden, nicht nur die Fälle mit schwerer Sepsis. Wie im Kapitel 2.1.1 beschrieben, sind die Begriffe im Jahr 2001 (Levy et al. 2003) zu unklar definiert worden, weshalb die Patienten in dieser Studie ein weites Spektrum an Schweregraden aufwiesen. Gerade in Bezug auf Mortalitätsuntersuchungen kann der Zusammenschluss von Patienten mit Sepsis und schwe-

rer Sepsis zu schwer interpretierbaren Ergebnissen führen. Es konnte gezeigt werden (z.B. Fleischmann et al. 2016), dass das Geschlecht und die Sepsismorbidität/-mortalität zusammenhängen (Männer erkranken und sterben häufiger an einer Sepsis). Dennoch wurde das Geschlecht nicht als Kovariable genutzt, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Ein zusätzlicher Unterschied zwischen Rautanen et al. (2015) und der vorliegenden Analyse ist, dass der Fokus in der Analyse von Rautanen et al. (2015) auf Sepsisfällen lag, die durch Pneumonie entstanden sind. In der Gesamtkohorte aller Sepsisfälle wurde auch in Rautanen et al. (2015) das genomweite statistische Signifikanzniveau von  $< 5 \times 10^{-8}$  für keine der GWAS Varianten erreicht. Die Ergebnisse von Rautanen et al. (2015) bedürfen daher weiterer Validierungen. Der detaillierter Abgleich mit den Ergebnissen der vorliegenden GWAS ist in Kapitel 5.3 beschrieben.

Die neuste, vierte publizierte GWAS (Srinivasan et al. 2017) bezieht sich auf Sepsisuntersuchungen bei Frühgeborenen (Geburtsgewicht  $< 1000$  g und Patientenalter  $< 72$  h bei Studienaufnahme). Dazu wurden 351 Frühgeburten, die eine Sepsis erlitten, mit 406 Frühgeborenen ohne Sepsis verglichen. Das Studiendesign ist somit eine Fall-Kontroll Studie und unterscheidet sich dahingehend von Scherag et al. (2016) und Rautanen et al. (2015). Primär fokussieren sich Srinivasan et al. (2017) auf den Gruppenvergleich Sepsis vs. Nicht-Sepsis. Zusätzlich werden in Subgruppen allelische Assoziationen zu Spätsepsen und Stratifizierungen nach den Pathogenen (Gram-positiv, Gram-negativ oder Pilze) berichtet. Die Autoren beschreiben alle Varianten mit einem p-Wert  $< 1 \times 10^{-5}$ , bildeten jedoch keine Regionen, sodass einige der Varianten einzelne Signale sind. Diese können ggf. auch Genotypisierungsfehler darstellen, da bei GWAS zu erwarten ist, dass durch die Korrelation zwischen den Varianten mehrere Varianten dasselbe Assoziationssignal abbilden müssten. Als Topvariante wurde rs13380717 auf Chromosom 16 identifiziert, wobei wiederum keines der Ergebnisse das genomweite Signifikanzniveau unterschritt. Die Hauptlimitation der Studie ist die geringe Patientenzahl, die in den Subgruppen nochmals kleiner ist. Die Ergebnisse sollten in einer größeren Kohorte überprüft werden. Ein Abgleich mit den Ergebnissen der vorliegenden GWAS ist in Kapitel 5.3 zu finden.

#### **2.4.4 Genetische Untersuchungen zum Thema Adipositas**

Formalgenetische Untersuchungen befassten sich schon in den 1970er Jahren mit dem Thema Adipositas (Maes et al. 1997). Zahlreiche Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien wur-

den veröffentlicht. Diese Studien basierten auf familiären Häufungen und Stammbaumanalysen. In Untersuchungen zur Schätzung der Heritabilität wird berichtet, dass 40-70% der interindividuellen Varianz des BMI von genetischen Faktoren abhängen (Hebebrand et al. 2013). Dabei nimmt die Korrelation des BMI zwischen Verwandten mit steigendem Verwandtschaftsgrad zu.

Molekulargenetische Arbeiten zu Adipositas und Übergewicht erfolgten u.a. im Rahmen von genetischen Assoziationsstudien für Kandidatengene und auch als GWAS. Dabei konnten einzelne SNPs und dazugehörige Gene mit Adipositas in Zusammenhang gebracht werden. Nicht immer können die Ergebnisse aus Kandidatengenstudien bestätigt werden, teilweise widersprechen sich Studien. Deshalb wurden Metaanalysen durchgeführt, um die Ergebnisse zu validieren. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 untersuchte 18 Kandidatengene, die mit Übergewicht/Adipositas in Verbindung gebracht werden (Tang et al. 2014). Von den 18 untersuchten Varianten konnten nur zwei (rs7498665 in *SH2B1* und rs7138803 in *FAIM2*) als adipositasrelevant bestätigt werden. Diese konnten auch in GWAS nachgewiesen werden. Insgesamt konnten in GWAS bisher über 250 Varianten mit dem BMI assoziiert werden (Turcot et al. 2018).

Die größte bisher veröffentlichte GWAS umfasst 339.224 Patienten aus 125 Studien (Locke et al. 2015) des GIANT („Genetic Investigation of ANthropometric Traits“) Konsortiums. In dieser GWAS konnten 97 genomweit signifikante Loci ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) gefunden und mit dem BMI in Verbindung gebracht werden. Von diesen waren bis dahin 56 unbekannt. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die 97 Loci 2,7% der Varianz des BMI erklären. Jedes der Risikoallele hat im Mittel einen Einfluss auf das Körpergewicht von 260-320 g (bei einer Körpergröße von 1,60-1,80 m). Der Gewichtsunterschied zwischen Menschen mit besonders vielen Risikoallelen ( $> 104$ ) und dem Mittelwert an Risikoallelen (91 Allele) beträgt somit 4,6-5,8 kg. Die aktuellste GIANT Veröffentlichung zum Phänotyp BMI-Variabilität identifizierte in 718.734 Patienten unter Nutzung von Exomchips 14 seltene kodierende Varianten in 13 Genen, von denen acht Gene in Bezug auf Übergewicht bisher als unbekannt galten (Turcot et al. 2018). Alle Varianten des GIANT Konsortiums, die mit BMI-Variabilität assoziiert waren, werden im Kapitel 5.4 mit den gefundenen Varianten aus den vorliegenden Sepsis GWAS-Daten verglichen, um einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Sepsis, wie in Kapitel 2.3 erläutert, näher zu explorieren.



### 3 Ziele der Arbeit

Sepsis ist eine Erkrankung, deren molekulargenetische Grundlagen unzureichend erforscht sind. Da davon ausgegangen werden kann, dass Genetik eher einen Einfluss auf den Verlauf und nicht auf das Auftreten einer Sepsis hat (Cohen et al. 2015; Sørensen et al. 1988; Petersen et al. 2010), ist das Hauptziel, genetische Varianten oder Gene zu identifizieren, die den Verlauf einer Sepsis beeinflussen.

Die 740 analysierten Patienten hatten eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock und erfüllen die Kriterien einer Sepsis gemäß der Sepsis-3 Definition (Singer et al. 2016). Die Patienten sind eine Subgruppe, die im Rahmen von zwei randomisierten Kontrollstudien des SepNet rekrutiert wurden (Brunkhorst et al. 2008; Brunkhorst et al. 2012). Die Analysen fokussieren als primäre Zielgröße die binäre 28 Tage Mortalität; als sekundäre Zielgrößen werden die binäre 90 Tage Mortalität und der SOFA-Score (Mittelwert über 14 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) als quantitativ stetige Variable untersucht. Neben einzelnen Varianten, die den Verlauf einer Sepsis beeinflussen, werden auch Signalwege/Gensets untersucht, um Effekte mehrerer Varianten zusammenzufassen.

Ein weiterer Ansatz Varianten zu identifizieren ist eine exombezogene Suche. Dazu wurden die Exome von 74 Sepsispatienten mit außergewöhnlichem Krankheitsverlauf sequenziert (Taudien et al. 2016). Die Daten werden auf Ebene der Gene aggregiert ausgewertet und es wird anschließend ebenfalls eine Signalwegsanalyse durchgeführt; hauptsächlich dienen die Exomdaten jedoch zur Validierung der GWAS-Daten, da beide Patientenkollektive voneinander unabhängig sind.

Jenseits des Hauptziels – der Identifikation von genetischen Varianten oder Genen, die den Verlauf einer Sepsis beeinflussen – erfolgt als zweites Ziel ein umfangreicher Abgleich der Ergebnisse mit der Literatur (z.B. mit der GWAS von Rautanen et al. 2015).

Schließlich wird als drittes Ziel der Versuch unternommen, das „Übergewichtsparadoxon“ näher zu beleuchten. Hierzu werden die von Locke et al. (2015) beschriebenen, bestätigten 97 GWAS-Varianten, die im Zusammenhang mit Adipositas stehen, sowie die aktuell berichteten 14 seltenen kodierenden Varianten aus Turcot et al. (2018) in der Sepsis GWAS gesondert betrachtet und charakterisiert.

## **4 Methodik**

Im folgenden Kapitel wird die Methodik der Datengewinnung und Weiterverarbeitung beschrieben. Kapitel 4.1 behandelt die Daten der GWAS und Kapitel 4.2 die der Exomsequenzierung. Die Methodik der Literaturrecherche sowie die Vergleichsanalysen mit den Daten von Rautanen et al. (2015) finden sich im Kapitel 4.3. Kapitel 4.4 geht auf den Vergleich mit den Arbeiten von Locke et al. (2015) und Turcot et al. (2018) und somit auf den Zusammenhang zwischen Sepsis und Übergewicht ein.

### **4.1 GWAS in Sepsispatienten**

Die GWAS-Daten werden verwendet, um genetische Loci zu identifizieren, die möglicherweise eine prognostische Bedeutung für den klinischen Verlauf während einer Sepsis haben. Der Verlauf wird in dieser Arbeit anhand verschiedener Zielgrößen charakterisiert: die 28 Tage Mortalität, die 90 Tage Mortalität und der mittlere individuelle SOFA-Score (gemittelt über 14 Tage ab Beginn des Aufenthalts auf der Intensivstation) als Maß der Organschädigung. Die Ergebnisse sind im Kapitel 5.1 dargestellt und sollen im Weiteren sowohl mit den Ergebnissen der Exomsequenzierung (Taudien et al. 2016) als auch mit dem aktuellen Stand der Literatur (Rautanen et al. 2015) verglichen werden. Zudem werden aus den GWAS Ergebnissen, die adipositasassoziierten Varianten (Locke et al. 2015; Turcot et al. 2018) für sich anschließende Vergleiche extrahiert.

#### **4.1.1 Datengewinnung der GWAS**

Die genetischen Daten der Patientenblutproben für die GWAS wurden im Zuge der Studien VISEP und MAXSEP mit gesondertem Einverständnis der Patienten erhoben.

Die VISEP Studie (Brunkhorst et al. 2008) ist eine multizentrische, randomisierte Studie mit der Zielsetzung eine „intensive“ Insulintherapie mit einer konventionellen Insulintherapie sowie Hydroxyethylstärke mit Ringer-Laktat-Infusionslösung zu vergleichen. Die Studie umfasst folglich vier Behandlungsarme, wurde von 04/2003 bis 06/2005 an 18 akademischen Krankenhäusern durchgeführt und schloss 537 Patienten ein. Einschlusskriterien waren das Vorhandensein einer Sepsis oder eines septischen Schocks gemäß Sepsis-2 Definition (Levy et al. 2003) und ein Mindestalter von 18 Jahren. Die Patienten mussten in weniger als 24 Stunden nach Eintritt der Sepsis/des septischen Schocks auf der Intensivstation in der ent-

sprechenden Medikamentengruppe behandelt worden sein. Wenn sich der Patient bei Eintritt der Sepsis/des septischen Schocks schon auf der Intensivstation befand, musste er in weniger als 12 Stunden behandelt worden sein. Die entsprechenden Behandlungen wurden bis zu 21 Tage durchgeführt. Primäre Endpunkte waren die 28 Tage Mortalität und der Grad des Organversagens. Zweiterer wurde mit Hilfe des Mittelwerts des SOFA-Scores über ein Zeitintervall von 14 Tagen ab Einlieferung auf die Intensivstation bestimmt bzw. mit dem Mittelwert bis zum Todeszeitpunkt oder der Verlegung auf eine andere Station. Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl an akuten Nierenversagen (definiert als Verdopplung des Ausgangsserumkreatininspiegels oder der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), die Zeit bis zur hämodynamischen Stabilisierung, die Anzahl an Vasopressortherapien, andere Mittelungen des SOFA Scores, Anzahl an Bluttransfusionen, die Dauer der mechanischen Ventilation, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und die 90 Tage Mortalität.

Die MAXSEP Studie (Brunkhorst et al. 2012) hatte zum Ziel, die Medikamentenkombination Moxifloxacin und Meropenem mit der Monotherapie von Meropenem zu vergleichen und hatte folglich nur zwei Behandlungsarme. Dazu wurden im Zeitraum von 10/2007 bis 03/2010 600 Patienten auf 44 deutschen Intensivstationen eingeschlossen; im „intention-to-treat“ Datensatz wurden 551 Patienten ausgewertet. Die Einschlusskriterien der MAXSEP Studie glichen denen der VISEP Studie (Brunkhorst et al. 2008). Primäre Zielgröße für die MAXSEP Studie war der Grad des Organversagens, sekundäre Zielgrößen die 28- und 90 Tage Mortalität. Der Grad des Organversagens ist wie in der VISEP Studie definiert.

Retrospektiv kann gesagt werden, dass alle in der GWAS eingeschlossenen Patienten die aktuellen Sepsis 3-Kriterien erfüllen (Singer et al. 2016).

#### **4.1.2 Patienten der GWAS**

Die ausgewerteten Daten der VISEP/MAXSEP Studien beziehen sich auf 740 Patienten, die ihr schriftliches Einverständnis zur zusätzlichen Teilnahme an genetischen Untersuchungen gegeben hatten. Diese werden in Tabelle 4-1 anhand ihrer Phänotypen und der 28 Tage Mortalität charakterisiert. Der APACHE II- („Acute Physiology And Chronic Health Evaluation“) und SOFA- („Sequential Organ Failure Assessment“) Score sind übliche Merkmale zur Charakterisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Organdysfunktion auf Intensivstationen.

**Tabelle 4-1: Charakterisierung der GWAS-Patienten**

<b>Eigenschaften</b>	<b>Alle Patienten (n=740)<sup>1</sup></b>	<b>28 Tage Mortali- tät (verstorben) (n<sub>max</sub>=149)</b>	<b>28 Tage Mortali- tät (lebend) (n<sub>max</sub>=591)</b>
Alter in Jahren: Median (Q1; Q3)	67,0 (56,0; 75,0)	73,0 (65,0; 80,0)	66,0 (54,0; 73,0)
Männer: Anzahl (%)	456 (62,0)	83 (55,7)	373 (63,0)
BMI <sup>2</sup> : Median (Q1; Q3)	26,2 (23,5; 29,4)	26,1 (23,4; 29,1)	26,2 (23,4; 29,4)
APACHE II: Median (Q1; Q3)	20, (16,0; 24,0)	24,0 (19,0; 29,0)	19,0 (15,0; 23,0)
SOFA <sup>3</sup> : Median (Q1; Q3)	6,8 (4,9; 9,5)	11,2 (9,1; 14,0)	6,3 (4,5; 8,3)
irgendein identifiziertes Pathogen: Anzahl (%)	534 (72,2)	106 (71,1)	427 (72,3)
Gram-positive oder Gram-negative bakteri- elle Infektion: Anzahl (%)	496 (67,0)	98 (65,8)	398 (67,3)
Gram-positive Infektion: Anzahl (%)	358 (48,4)	76 (51,0)	282 (47,7)
Gram-negative Infektion: Anzahl (%)	324 (43,8)	63 (42,3)	261 (44,2)
Pilzinfektion: Anzahl (%)	172 (23,3)	47 (31,5)	125 (21,2)

<sup>1</sup>von 603 Patienten ist ein mikrobiologischer Befund vorhanden <sup>2,3</sup>Anzahl an Patienten in Subgruppen mit Angaben – alle Patienten, verstorbene Patienten, lebende Patienten (<sup>2</sup>N=723/140/583 <sup>3</sup>N=714/131/583)

#### 4.1.3 Methodik der GWAS Analysen

Der Methodikteil der GWAS-Analysen ist in Datenvorverarbeitung, statistische Analysen der genomweiten Daten, Sensitivitätsanalysen und Analyse von Signalwegen/Gensets untergliedert.

##### Datenvorverarbeitung und Qualitätskontrollen

Zu Beginn der Genotypisierung lagen Blutproben von 880 Patienten vor. Die Genotypisierung erfolgte mittels HumanOmniExpressExome-Chips. Am Ende standen 951.117 Varianten zur weiteren Bearbeitung zur Verfügung. Die Patientendaten wurden anhand der folgenden Qualitätskriterien kontrolliert, wobei auch mehrere Ausschlusskriterien auf einen Patienten zutreffen können:

- Ausschluss, wenn der Phänotyp Geschlecht nicht vorhanden war: N = 107
- Ausschluss, wenn Unterschiede im Geschlecht zwischen Genotyp und Datenbank vorhanden waren: N = 6
- Ausschluss bei schlechter Genotypisierungsrate („call rate“ < 98%): N = 66
- Ausschluss bei implausibler Heterozygotie (< 20%, > 26%): N = 6
- Ausschluss bei Dopplungen der Patienten: N = 4

Die Patientenanzahl wurde damit auf 759 reduziert.

Nach der Filterung der Patientendaten wurde eine Qualitätsfilterung für die Varianten durchgeführt:

- Ausschluss von gonosomalen Varianten: M = 25.681

- Ausschluss wegen schlechter Genotypisierungsrate („call rate“  $\leq 97\%$ ):  $M = 9954$
- Ausschluss von seltenen Varianten ( $MAF < 1\%$ ):  $M = 282.357$  (davon  $M = 196.917$  monomorphe Varianten)
- Ausschluss wegen Abweichung vom Hardy-Weinberg Gleichgewicht ( $< 1 \times 10^{-6}$ ):  
 $M = 18.218$

Die Gesamtanzahl der zu untersuchenden Varianten wurde dadurch auf 664.699 reduziert. Nach Anwendung der Qualitätsfilter wurde eine Hauptkomponentenanalyse („principal components analysis“; PCA) mittels SMARTPCA durchgeführt, um sowohl „Ausreißer“ zu identifizieren als auch eine Korrektur für mögliche Populationsstratifikationseffekte in den Hauptanalysen zu ermöglichen (Robertson und Williams 2017). Bei der PCA konnten 18 Patienten identifiziert werden, die wegen starker Hinweise auf Populationsstratifikationseffekte aus den weiteren Analysen ausgeschlossen wurden. In den Hauptanalysen wurden anschließend die ersten drei (bzw. zwei für die Exomsequenzierung) Hauptkomponenten für die GWAS als Kovariablen einbezogen. Die Anzahl der Patienten reduzierte sich nach der PCA auf 741. Bei einem dieser Patienten waren keine Angaben zur 28 Tage Mortalität verfügbar, so dass dieser ebenfalls ausgeschlossen wurde. Schließlich wurden für die verbleibende Patientenzahl Abschätzungen der statistischen Power für die 28 Tage Mortalität mit dem Programm QUANTO (Version 1.2.4) erstellt (siehe Anhang B1).

### **Analysen der genomweiten Daten**

Die 664.669 Varianten wurden unter Verwendung von IMPUTE (Version 2.3.0; „default settings“) (Howie et al. 2009) mit Hilfe des CEU Referenzpanels aus dem „1000 Genomes“-Projekt (Phase 1 Version 3) imputiert. Dadurch entstand eine Gesamtanzahl von 38.095.652 imputierten Varianten im additiven Modell. Nach neuerlicher Anwendung des MAF-Filters ( $MAF < 0,01$ ) und eines Modellinformationsscores (modellspezifischer SNPTTEST-Filter  $> 0,8$ ) wurden diese weiter reduziert (28 Tage Mortalität, additives Modell: 7.993.459 Varianten). Mit den imputierten Varianten wurde mit Hilfe von SNPTTEST (Version 2.5) ein Assoziations-test durchgeführt. Im Fall der 28- und 90 Tage Mortalität wurde eine logistische Regression durchgeführt; im Fall des SOFA-Scores eine lineare Regression. Als Kovariablen wurden für alle drei Zielgrößen die ersten drei Hauptkomponenten der PCA, das Alter (linear) und das Geschlecht genutzt. Die Hauptkomponenten sind Werte, welche die Variabilität der Daten erfassen. Varianten, die ein OR von 0 oder NA aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Die Be-

rechnungen wurden für das additive, dominante, rezessive und heterozygote genetische Modell durchgeführt. Die verschiedenen Modelle werden folgendermaßen kodiert (Tabelle 4-2), wobei G das Risikoallel ist:

**Tabelle 4-2: Übersicht zur Kodierung verschiedener genetischer Modelle**

	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>
<b>additives Modell</b>	0	1	2
<b>dominantes Modell</b>	0	1	1
<b>heterozygotes Modell</b>	0	1	0
<b>rezessives Modell</b>	0	0	1

Das additive Modell erweist sich bei moderaten Fallzahlen als das mit der größten Power, vor allem bei komplexen polygenetischen Erkrankungen. Das dominante Modell überlappt stark mit dem additiven Modell. Das rezessive Modell hat Vorteile, wenn davon ausgegangen werden kann, dass das seltenere Risikoallel bei einer bestimmten Erkrankung gehäuft auftritt. Das heterozygote Modell erweist sich vor allem bei Infektionskrankheiten als vorteilhaft. Bei verschiedenen Erkrankungen wie HIV (human immunodeficiency virus) und Infektionen (Contopoulos-Ioannidis et al. 2003) sowie Tuberkulose (Poolman und Galvani 2007) konnte das nachgewiesen werden.

Das Programm SNPTEST gibt in verschiedenen Konstellationen sehr hohe ORs aus. Diese Gegebenheiten treten vor allem im rezessiven Modell auf, wenn bei den Fällen das seltene Allel homozygot auftritt, bei den Kontrollen jedoch nicht. Eine Analyse der zugrundeliegenden Anzahl der Fälle/Kontrollen ist zur Abschätzung der Modellstabilität unbedingt notwendig. Deswegen werden nur Varianten betrachtet, bei denen in der Vierfeldertafel pro Feld mehr als zwei Patienten auftauchen.

Von den nach der neuerlichen Filterung verbliebenen 7.993.459 Varianten (28 Tage Mortalität, additives Modell) wurden jene mit  $p < 1 \times 10^{-5}$  genauer analysiert (243 Varianten). Das galt auch für die anderen Modelle und Zielgrößen. Um eine bessere Übersicht zu erhalten wurden Manhattan- und Quantile-Quantile-Plots (QQ-Plots) angefertigt (Paket `ggplot2` unter R-Version 3.4.0).

Den Topvarianten wurde ein Gen zugeordnet. Dies geschah mit Hilfe der UCSC Bioinformatics Datenbank (Stand 24.04.14, GRCh37/hg19). Wenn die Varianten nicht innerhalb eines Gens lagen, wurden die nächstgelegenen Gene zugeordnet. Danach wurden die Varianten in Regionen untergliedert. Eine Region muss dabei mindestens zwei Varianten beinhalten und umfasst ausgehend von der Top-Variante (Variante mit kleinstem p-Wert) eine Region von

$\pm 500.000$  Basenpaaren. Wenn nur eine einzelne Variante einen  $p\text{-Wert} < 1 \times 10^{-5}$  besaß, wurde davon ausgegangen, dass es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein Artefakt handelt. Den Topvarianten wurde mit Hilfe von „Ensembl genome browser“ (Stand 08/17) der entsprechende Variantentyp zugeordnet. Alle den Topvarianten zugeordneten Gene der Exomsequenzierung und der GWAS Analyse wurden im „HuGE Literature Finder“ („Public Health Genomics Knowledge Base“ (v2.0)) nachgeschlagen.

Für eine bessere Darstellung der einzelnen Regionen wurde die Software LocusZoom genutzt (Pruim et al. 2010). Hier wurde die Region um die Topvarianten  $\pm 1000$  kbp (Kilobasenpaar) für alle drei Zielgrößen in allen vier Modellen geplottet. LocusZoom bietet jedoch nur die Möglichkeit SNPs/SNVs zu plotten (Varianten mit rs-Nummer).

### **Sensitivitätsanalysen**

(I) Das Bilden des APACHE II-Scores ist ein Verfahren, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten einer Intensivstation vorherzusagen. Es wird häufig zur allgemeinen Adjustierung verwendet. Um vergleichen zu können, ob der APACHE II-Score Auswirkungen auf die Ergebnisse hat, wurde für das additive Modell bei der Zielgröße 28 Tage Mortalität zusätzlich eine Berechnung unter Einbeziehung des APACHE II-Score (linear) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Auszügen in Scherag et al. (2016) dargestellt.

(II) Um einen potentiellen Einfluss der verschiedenen Behandlungsarme auf die Ergebnisse zu explorieren, wurden die sechs Behandlungsarme (zwei aus MAXSEP, vier aus VISEP) als zusätzliche kategoriale Variable im additiven Modell modelliert. Es gab keine auffallenden Unterschiede zu den Ergebnissen ohne die Kovariable „Behandlungsarm“. Deshalb und aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Behandlungsgruppen wurde auf die Einbeziehung in den anderen genetischen Modellen verzichtet. In den Originalpublikationen (Brunkhorst et al. 2008; Brunkhorst et al. 2012) konnten zudem keine Mortalitätsunterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden, was diese Position zusätzlich unterstützt.

### **Analyse von Signalwegen/Gensets**

Wie in Kapitel 2.4.2 beschrieben, haben Gene in vielen Fällen nicht einen einzelnen Einfluss auf Erkrankungen, sondern bauen aufeinander auf und funktionieren in komplexen Strukturen, den sogenannten Signalwegen oder Gensets. Deswegen wurden diese für die primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität (additives Modell) genauer betrachtet. Mit Hilfe des Bioconduc-

tor R-Pakets `piano` (unter der R-Version 3.1.1) wurden Signalwege und Gensets analysiert (Väremo et al. 2013). Die Signalwege wurden aus dem „Gene Set Enrichment Analyses“-Tool des Broad Institutes übernommen (Stand Oktober 2017, MSigDB v6.1). Die verschiedenen Signalwege sind in acht Hauptgruppen gegliedert. Eine Übersicht der Hauptgruppen ist in Anhang B2 dargestellt.

`piano` ermöglicht es, durch Einlesen von Genen und dazugehörigen p-Werten eine Analyse vorzunehmen. Wie oben beschrieben wurden dazu den Varianten Gene mit Hilfe der UCSC Bioinformatics Datenbank zugewiesen. Für die Signalwegsanalysen wurden nur Varianten betrachtet, die innerhalb eines Gens lagen. Die Genzuordnung erfolgte wie in „Analysen der genomweiten Daten“ beschrieben. Es wurde der jeweils kleinste p-Wert einem Gen zugeordnet.

In `piano` können verschiedene Tests durchgeführt werden. In dieser Arbeit werden immer Ergebnisse des nichtparametrischen Wilcoxon-Rangsummen-Tests berichtet. Bei der genutzten „gene sampling“-Methode werden zufällig Gene in ein Kontroll-Genset gruppiert, um die Verteilung der Genset-Statistiken zu generieren. Mit Hilfe der „False Discovery Rate“ (FDR) wurde für multiple Vergleiche korrigiert. Einen Überblick zu den anderen nutzbaren Verfahren bieten Väremo et al. (2013). Insgesamt konnten mit `piano` zum angegebenen Zeitpunkt 17.786 verschiedene Gensets analysiert werden. In den Ergebnissen wurden nur Gensets mit einem p-Wert  $< 1 \times 10^{-3}$  betrachtet.

## **4.2 Exomsequenzierungsstudie in Sepsispatienten**

Das Projekt „SepsEXOME“ hatte die Zielsetzung seltene Genvarianten, die einen Einfluss auf den Verlauf einer Sepsis haben, zu identifizieren. Dazu wurde mit Hilfe einer Exomsequenzierung DNA von 74 Sepsispatienten sequenziert. Die Auswahl der Patienten erfolgte in „Extremgruppen“, welche sich entweder durch einen unerwartet guten oder schlechten Verlauf im Vergleich zum üblichen Krankheitsbild auszeichneten. Die geringe Fallzahl erfolgte unter der Annahme, dass seltene Genvarianten eher in Patienten mit extremen Verläufen auftreten, so dass weniger Patienten benötigt wurden. Außerdem treten extreme Verläufe seltener auf, was den Einschluss geeigneter Probanden erschwerte. Im Vergleich zur Originalstudie (Taudien et al. 2016) wurden für die folgenden Analysen nicht nur die seltenen, sondern alle detektierten Varianten verwendet.



#### 4.2.1 Datengewinnung der Exomsequenzierungsstudie

Für die Exomsequenzierung wurden Daten von griechischen und deutschen Sepsispatienten genutzt, bei denen mindestens ein sepsisassoziierter Organausfall vorlag. Die Sepsisdefinition des Studienprotokolls entsprach der von 2001 (Levy et al. 2003); retrospektiv betrachtet erfüllten alle Patienten die Kriterien der neuen Sepsisdefinition (Singer et al. 2016).

Die Daten der griechischen Patienten wurden der Biobank der griechischen Sepsis-Studiengruppe entnommen („Hellenic Sepsis Study Group“), die seit 2006 Biomaterial von Sepsispatienten an 65 verschiedenen Standorten in Griechenland sammeln. Im Juni 2013 wurden aus 3955 Patienten jene ausgewählt, deren Material sich für eine Exomsequenzierung eignete. Alle Patienten hatten eine bakteriell-positive Blutkultur und wurden in zwei Gruppen bezüglich ihrer „extremen Phänotypen“ eingeteilt:

*Gruppe A:* Alter der Patienten  $\geq 18$  Jahre und mindestens 28 Tage überlebend, trotz der Gabe unpassender Antibiotika.

Als unpassend wurden solche Antibiotika bezeichnet, die nicht gegen den im Patienten gefunden Bakterienstamm wirkten, was jedoch erst nach der Analyse der Blutkulturen nachweisbar war.

*Gruppe B:* 18-60 Jahre alte Patienten ohne weitere Begleiterkrankungen. Trotz der Gabe der richtigen Antibiotika erlitten sie einen schweren Krankheitsverlauf bzw. wiesen eine hohe Sterberate auf.

Die deutschen Patienten wurden am Universitätsklinikum Jena im Zeitraum von 08/2008-05/2011 behandelt. Alle Patienten erlitten einen septischen Schock (Definition nach Singer et al. 2016). Diese Patienten wurden in folgende Gruppen hinsichtlich ihrer Phänotypen unterteilt:

*Gruppe A:* Patienten deren SOFA-Score fünf Tage nach Sepsisbeginn um  $\geq 4$  Punkte sank

*Gruppe B:* Patienten deren SOFA-Score fünf Tage nach Sepsisbeginn um  $\geq 4$  Punkte stieg

Die Gruppen A und B der griechischen und deutschen Patienten wurden für die Analysen zusammengefasst.

#### 4.2.2 Patienten der Exomsequenzierungsstudie

Die Blutproben stammen von Patienten aus dem Universitätsklinikum Jena (Deutschland) und der „Hellenic Sepsis Study Group“ (Griechenland). In Tabelle 4-3 werden die Phänotypen der Patienten dargestellt, die in die Analysen eingeschlossen wurden.

Tabelle 4-3: Charakterisierung der Patienten der Exomsequenzierung

Eigenschaften	Alle Patienten (N=74)	28 Tage Mortalität (verstorben) (N=12-16,22%)	28 Tage Mortalität (lebend) (N=62-83,78%)
Alter in Jahren: Median (Q1; Q3)	59,0 (47,0; 77,8)	48,0 (38,0; 58,3)	66,5 (50,0; 78,0)
Männer: Anzahl (%)	51 (69,9)	8 (75,0)	43 (69,4)
APACHE II: Median (Q1; Q3)	18,0 (14,0; 23,8)	24,0 (21,0; 27,5)	17,5 (13,3; 22,0)
SOFA: Median (Q1; Q3)	7,5 (5,0; 10,0)	11,0 (8,3; 13,8)	6,0 (5,0; 9,3)
Nationalität (Griechen:Deutsche)	59:15	12:3	47:12

#### 4.2.3 Methodik der Exomsequenzierungsstudie

Es wurden jeweils 200 µl Blut von den 74 ausgewählten Patienten präpariert (Details siehe Taudien et al. 2016). Anschließend wurden die vorverarbeiteten Proben mittels der Illumina HiSeq2500 Plattform sequenziert. Die Daten wurden mit dem Genome Analysis ToolKit GATK v2.5 (DePristo et al. 2011; McKenna et al. 2010) verarbeitet und mittels Seattle Sequence Annotation Program (Ng et al. 2014) für GRCh37/hg19 annotiert. Weitere Informationen finden sich in Taudien et al. (2016). Es ergaben sich 4.936.315 Varianten in den 74 Patienten. Für diese wurden folgende Filter angewendet:

- Ausschluss von gonosomalen Varianten
- Ausschluss von multiallelischen Varianten
- Ausschluss von Varianten, die nicht annotiert werden konnten

Nach Anwendung dieser Filter verblieben 4.870.186 Varianten (258.943 verschiedene häufige und seltene Varianten).

Exomweite Untersuchungen unterscheiden sich von genomweiten unter anderem in der Anzahl der zu analysierenden Daten. Um Assoziationen zwischen seltenen Varianten und Phänotypen herzustellen sind Standardmethoden oft nicht geeignet, da sie eine zu geringe statistische Power besitzen. Methoden, die das Problem seltener Varianten berücksichtigen, werden üblicherweise in sogenannte „burden“- und „nonburden“-Tests unterteilt. Die „burden“-Tests zeichnen sich dadurch aus, dass alle seltenen Varianten als „Single burden variable“ definiert werden und kumulative Effekte in einer entsprechenden genomischen Region

gemeinsam untersucht werden (z.B. innerhalb der kodierenden Bereiche eines Gens). Dabei wird angenommen, dass die Mehrzahl der eingeschlossenen seltenen Varianten in gleicher Weise mit dem untersuchten Phänotyp assoziieren; zum Beispiel, dass seltene Genvarianten zu einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer Sepsis beitragen. Trifft dies nicht zu, ist die Power des Tests reduziert. Das wäre beispielsweise der Fall, wenn einige der seltenen Varianten einen negativen Einfluss auf die Entwicklung einer Sepsis haben, andere einen positiven. Beispiele für „Burden“-Tests sind der „Cohort allelic sum test“, die „Combined multivariate and collapsing method“ und der „nonparametric weighted sum test“ (Lee et al. 2012). Wenn davon auszugehen ist, dass in einer genomischen Region „schädliche“ und „nützliche“ Genvarianten vorliegen, werden „Nonburden“-Tests empfohlen. Der Zusammenhang zwischen einer Variante und einem Phänotypen wird dabei z.B. über eine Kernelmatrix beschrieben, wie es in der SKAT-Methode der Fall ist (Lee et al. 2012). Mit Hilfe der Kernelmatrix lassen sich Interaktionen zwischen Genvarianten und epistatischen Effekten aufzeigen. Der Nachteil der „Nonburden“-Methoden liegt darin, dass sie eher für große Stichprobenumfänge konzipiert wurden. Wenn der Stichprobenumfang zu gering ist, sind die Tests konservativ und führen oft zu einem Fehler 2. Art, wodurch die statistische Power gesenkt wird.

Als Weiterentwicklung zur SKAT-Methode schlagen Lee et al. (2012) die in den Rechnungen genutzte „SKAT-O“-Methode vor, die sich in Abhängigkeit von der zu erwartenden Power wie ein „Burden“- oder „Nonburden“-Test verhält. Zusätzlich wurde die „adjusted SKAT-O“-Methode entwickelt, die auch für geringere Stichprobenumfänge valide Ergebnisse liefert. Die Verfahren sind im Paket `SKAT` für R (Version  $\geq 2.13.0$ ) verfügbar (Lee et al. 2012). Die „adjusted SKAT-O“-Methode liefert als Ergebnis exakte zweiseitige p-Werte.

Da die Stichprobengröße in der vorliegenden Arbeit klein ist und die Varianten, vor allem die seltenen, teilweise nur bei einer Person auftreten, wurden den Varianten Gene zugeordnet. Dies geschah mit Hilfe der UCSC Bioinformatics Datenbank (GRCh37/hg19, siehe GWAS-Methodik Kapitel 4.1.3). Um möglichst alle Varianten der Sequenzierung zu analysieren wurden die Gengrenzen um  $\pm 10.000$  Basenpaare erweitert. Wenn dabei eine Zuordnung zu mehr als einem Gen möglich wurde, wurde das Gen mit dem kleinsten p-Wert gewählt. Als Zielgröße wurde die 28 Tage Mortalität gewählt, um die Vergleichbarkeit mit den GWAS-Daten zu verbessern. Als Kovariablen flossen das Alter (linear), das Geschlecht und die ersten

zwei Hauptkomponenten der PCA ein. Die PCA wurde mit dem Programm PLINK (Version 1.07) durchgeführt. Um die eigentliche Idee der extremen Sepsisverläufe aufzugreifen (Taudien et al. 2016), wurde die SKAT-Methode auch auf die Zielgröße Extremgruppenzugehörigkeit (Gruppen A vs. B siehe Kapitel 4.2.2) angewendet.

Als Signifikanzniveau für die Exomsequenzierung wurde  $p < 1 \times 10^{-3}$  betrachtet. Das entspricht nicht der „suggestive evidence for an association“ für Varianten in einer Exomsequenzierung ( $p < 1 \times 10^{-4}$ ). Da die Methodik durch das Zusammenfassen der Varianten zu Genen und die kleine Stichprobenmenge jedoch eine andere ist, wurde die Grenze in dieser Arbeit liberaler gestaltet, um die statistische Power zu erhöhen. Zu den signifikanten Genen wurden, wie bei den GWAS-Daten, bekannte Assoziationen zu Krankheiten gesucht (Vergleich Kapitel 4.1.3). Anschließend wurde ebenfalls eine Signalwegsanalyse (Vergleich Kapitel 4.1.3) durchgeführt. Allerdings wurden anders als bei der genomweiten Analyse alle Signalwege/Gensets mit  $p \leq 0,05$  (adjustierter p-Wert) berichtet.

### **4.3 Vergleich der GWAS-Daten mit bestehender Literatur**

#### **Suche nach sepsisassoziierten Genen**

Wie in Kapitel 4.1.3 beschrieben, wurden alle detektierten Gene der Sepsis GWAS und Exomsequenzierung im „HuGE Literature Finder“ herausgesucht. Ergaben sich mögliche Hinweise auf sepsis- oder infektionsrelevante Zusammenhänge für diese Gene, wurde in dem entsprechenden Artikel über den Zusammenhang recherchiert. Für die Topvarianten und die dazugehörigen Gene der Ergebnisse der GWAS wurde außerdem in der Datenbank „GWAS Catalog“ (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>; Stand: 01.08.2017) nach Assoziationen gesucht. Alle Gene bzw. benachbarten Gene, für die in der GWAS Varianten mit einer Assoziation ( $p \leq 1 \times 10^{-5}$ ) im additiven Modell für eine der drei Zielgrößen detektiert wurden, wurden zusätzlich mit der Datenbank PubMed (NCBI) überprüft.

#### **PubMed (NCBI) Suche nach sepsisassoziierten Pathways**

Außerdem wurde eine Literaturrecherche zu sepsisassoziierten Signalwegen/Gensets in PubMed (NCBI) durchgeführt. Suchbegriffe dafür waren „Sepsis & Pathway“ und die Artikel mussten über ein Abstrakt verfügen (Stand: 09.02.2018). Die Spezies wurde auf *homo sapiens* beschränkt. Die gefundenen Artikel wurden dahingehend geprüft, ob eine statistische Analyse zur Erkennung von Signalwegen durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien, die sich

nach Eingabe in die Suchmaske ergaben, sind im Kapitel 5.3 zu finden. Die Literaturergebnisse wurden anschließend mit den Ergebnissen aus der *piano*-Analyse der hier verwendeten Daten verglichen.

#### **Ergebnisabgleich mit der GWAS von Rautanen et al. (2015)**

In der bisher größten GWAS zum Thema Sepsismortalität (Rautanen et al. 2015) wurden die 33 besten Assoziationen ( $p < 1 \times 10^{-5}$ ) berichtet. Diese wurden in den vorliegenden GWAS- und Exomsequenzierungsdaten identifiziert und anschließend verglichen (Scherag et al. 2016). Außerdem wurde ein Abgleich mit den Daten von Srinivasan et al. (2017) vorgenommen.

### **4.4 Bestätigte häufige genetische Varianten für BMI Variabilität und Adipositas**

Im Folgenden werden die bestätigten BMI assoziierten Varianten von Locke et al. (2015) und Turcot et al. (2018) bezüglich einer Assoziation zu den Ergebnissen der Sepsiszielgröße 28 Tage Mortalität untersucht.

#### **4.4.1 Datengewinnung der BMI-GWAS Locke et al. (2015) und BMI-Exomgenotypisierung Turcot et al. (2018)**

Die GWAS Metaanalyse (Locke et al. 2015) der BMI Daten umfasst 82 GWAS und 43 MetaboChip Studien mit insgesamt 339.224 Patienten. Es konnten 97 Varianten, von denen 56 noch nicht im Zusammenhang mit Adipositas bekannt waren, gefunden werden. Neben der Analyse der Varianten wurden auch Signalwegsanalysen mit den Programmen DEPICT (Pers et al. 2015) und MAGENTA (Segrè et al. 2010) durchgeführt. Die Exomgenotypisierung (Turcot et al. 2018) umfasste 123 Studien mit insgesamt 526.508 Patienten. Die Signalwegsanalysen wurden mit DEPICT (Pers et al. 2015) durchgeführt.

#### **4.4.2 Methodik**

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, einen Beitrag zur Aufklärung des „Übergewichtsparadoxons“ bezüglich Sepsispatienten zu leisten.

Die 97 GWAS-BMI-Varianten (Locke et al. 2015) wurden in den vorliegenden Sepsis GWAS-Daten genauer analysiert. Dazu wurden sie mit Hilfe der Software PLINK (Version 1.07) extrahiert und jedem Patienten wurden die entsprechenden Genotypen zugeordnet. Von den 97 Varianten wiesen in den vorliegenden GWAS-Daten 96 jeweils eine „Call Rate“ von  $> 95\%$  auf (Varianten waren bei mindesten 703 von 740 Patienten ermittelbar). Wenn die Variante

nicht in den Daten vorhanden war oder die „Call Rate“ nicht erreicht wurde, wurden mit Hilfe von „SNP Annotation and Proxy Search“ (Johnson et al. 2008) Proxys gesucht, die mit der ursprünglich von Locke et al. (2015) berichteten Variante durch Kopplungsungleichgewicht ( $r^2$ ) korreliert waren. Es wurden nur Proxys akzeptiert, wenn das paarweise  $r^2 > 0,5$  war. Anschließend wurden die Patienten, von denen kein BMI-Wert vorhanden war (19 Patienten), ausgeschlossen. Eine Variante erfüllte in den vorliegenden Daten nicht das Kriterium für den SNPTTEST abhängigen Qualitätsfilter (rs12016871) und wurde durch eine andere, korrelierte Variante ( $r^2 = 0,915$ ) ersetzt (rs9512699). In zwei Varianten waren weniger als 95% der Patienten genotypisiert (rs2650492 und rs17001654), auch diese beiden wurden ersetzt durch rs4788084 ( $r^2 = 0,559$ ) und rs17001561 ( $r^2 = 1$ ). Anhand der Genotypen wurde für jeden Patienten ein Risikoscore (Anzahl der mit erhöhtem BMI assoziierten Allele) gebildet. Nachdem so die Summe aller Risikoallele für jeden Patienten bestimmt wurde, konnte diese anschließend durch die Anzahl der vorhandenen Varianten dividiert werden. Zusammenhänge zwischen diesem BMI-Risikoscore und der 28- und 90 Tage Mortalität wurden in Form von Boxplots veranschaulicht und es wurde ein zweiseitiger t-Test berechnet. Die Zusammenhänge zwischen dem BMI-Risikoscore und dem SOFA-Score bzw. dem BMI wurden als Scatterplots dargestellt. Hierfür wurde sowohl die Pearson als auch die Spearman Korrelation berechnet. Die 97 Varianten bzw. ihre Proxys wurden außerdem bezüglich ihrer p-Werte und ihrer BMI-„Wirkungsrichtung“ mit der Zielgröße 28 Tage Mortalität verglichen. Anschließend wurden die von Locke et al. berichteten Signalwege auf inhaltliche Übereinstimmungen mit den ermittelten Signalwegen zur 28 Tage Mortalität (additives Modell) verglichen (siehe Kapitel 4.1.3).

Ebenso wurden die von Turcot et al. (2018) hervorgehobenen 14 exonischen Varianten mit den vorliegenden GWAS-Ergebnissen und den zugeordneten Genen aus der Exomsequenzierungsanalyse verglichen.

## **5 Ergebnisse**

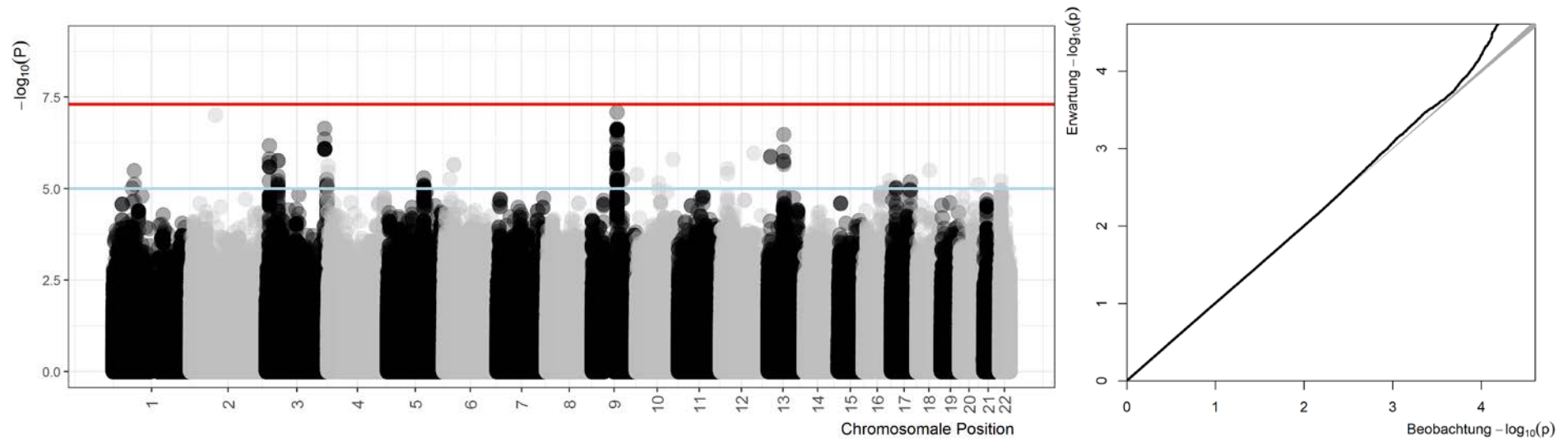
Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der aus Kapitel 4 umgesetzten Methodik vorgestellt. Die Resultate der GWAS und Exomsequenzierung sowie deren Vergleich miteinander sind in den Kapiteln 5.1 und 5.2 dargestellt. Im Kapitel 5.3 findet sich eine Einordnung in die aktuelle Literatur. Hier wird auf die Literaturrecherche der sepsisassoziierten Signalwege sowie den Vergleich mit den Ergebnissen von Rautanen et al. (2015) eingegangen. Kapitel 5.4 zeigt die Ergebnisse zu den 97 BMI assoziierten Varianten aus der GWAS-Metaanalyse (Locke et al. 2015) und zu den 14 assoziierten exonischen Varianten der Metaanalyse zur Exomgenotypisierung für BMI-Variation (Turcot et al. 2018).

### **5.1 Ergebnisse der GWAS**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse der GWAS-Daten zur primären Zielgröße 28 Tage Mortalität sowie der sekundären Zielgrößen 90 Tage Mortalität und SOFA-Score präsentiert. Zusätzlich sind die Ergebnisse der Analyse der Signalwege für die 28 Tage Mortalität dargestellt.

#### **5.1.1 Primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität**

Wie in Kapitel 4.1.3 beschrieben, wurden alle Varianten, die einen  $p$ -Wert  $< 1 \times 10^{-5}$  besitzen, extrahiert, es wurde ihnen ein Gen zugeordnet und sie wurden zu Regionen zusammengefasst. Insgesamt haben 243 Varianten im additiven Modell diesen  $p$ -Wert unterschritten. Sie wurden in 14 Regionen unterteilt. Die Ergebnisse für das additive genetische Modell unter Einbeziehung der Kovariablen Geschlecht, Alter (linear) und der ersten drei Hauptkomponenten (siehe Kapitel 4.1.3) sind als Manhattan- und QQ-Plot in Abbildung 5-1 dargestellt. Aus dem QQ-Plot wird deutlich, dass die beobachteten Ergebnisse von den (unter der globalen Nullhypothese) zu erwartenden nur in geringem Maße abweichen. Die Manhattan- und QQ-Plots der anderen Modelle sind im Anhang C1-C3 aufgeführt.



**Abbildung 5-1: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße 28 Tage Mortalität im additiven Modell**

Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).



In Tabelle 5-1 sind die Topvarianten der 14 Regionen dargestellt. Die entsprechende Tabelle mit zusätzlicher Adjustierung für „Baseline“ APACHE II (linear) der Patienten ist im Anhang C4 dargestellt. Tabellen für das dominante, das rezessive und das heterozygote Modell sind im Anhang C5-C7 zu finden. Die Topvariante rs117983287 im additiven und im heterozygoten Modell liegt im Bereich 9q21.2 im Gen *VPS13A*. Im dominanten Modell ist es die Variante rs12958583 im Bereich 18q22.3, die in einem nichtkodierenden Abschnitt liegt. Die Topvariante rs1949288 im rezessiven Modell liegt in der Region 12p12.3 zwischen den Genen *CAPZA3* und *PLEKHA5*.

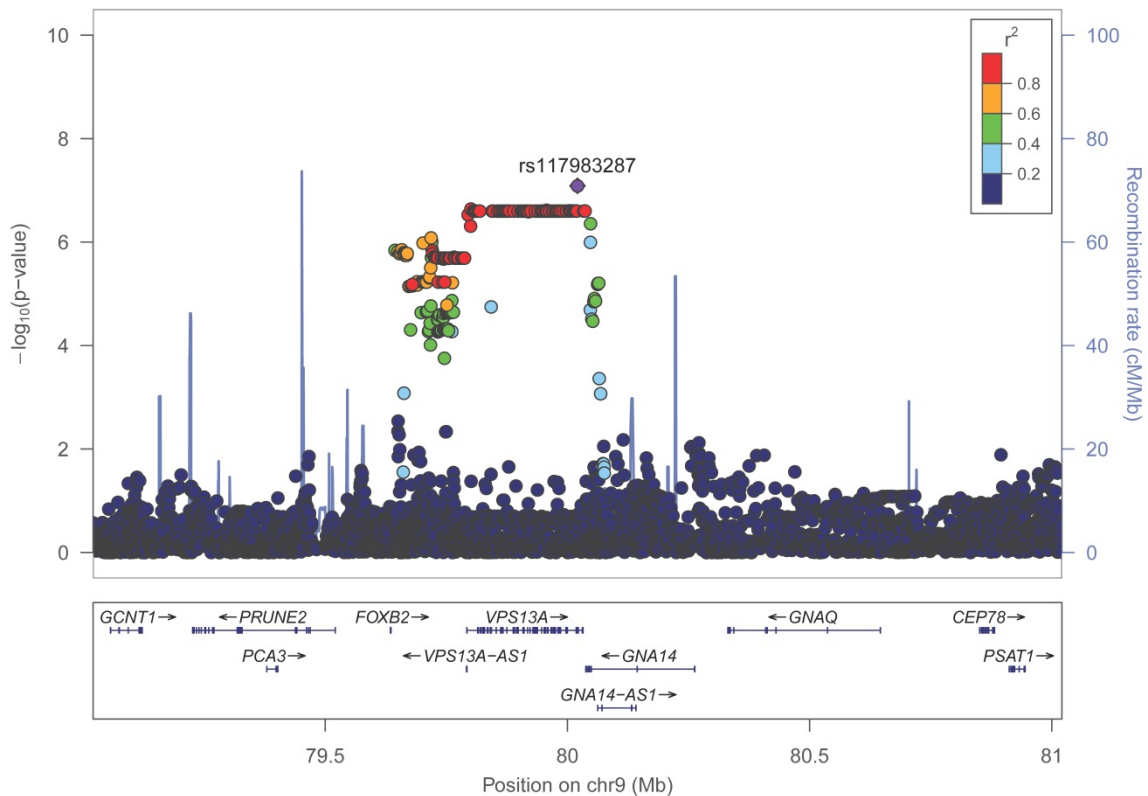
Eine Region auf Chromosom 3 um die Gene *ITGA9/ITGA9-AS1* wurde in allen Modellen gefunden. Die Gene *HRH1*, *LPP*, *LINC0887*, *GAK* und *VPS13A* sowie die Regionen um die Gene *HLA-DOA/HLA-DPA1*, *GPR12/USP12* und *LINC00550/KLHL1* konnten zusätzlich zum additiven Modell auch im dominanten und heterozygoten Modell nachgewiesen werden. Eine Übereinstimmung mit *CRISPLD2* findet sich nur zwischen dem additiven und dominanten Modell.

Tabelle 5-1: Beste Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im additiven Modell für die primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>3</sup>	MAF <sup>4</sup>	OR <sup>5</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>6</sup>	Genassoziation <sup>7</sup>
<b>rs382422</b>	1:68916123	Intergenic	C/G	0,22	2,1	3,21x10 <sup>-6</sup>	<i>RPE65</i> <i>DEPDC1</i>	- tabakassoziierte Erkrankungen
<b>rs58764888</b>	3:11217691	Intronic	A/T	0,02	13,3	6,70x10 <sup>-7</sup>	<b><i>HRH1</i></b>	Gewichtszunahme, Schizophrenie, etc. <sup>8</sup>
<b>rs72862231</b>	3:37853059	intronic; NCT <sup>2</sup>	A/T	0,05	4,4	1,73x10 <sup>-6</sup>	<i>ITGA9</i> <i>ITGA9-AS1</i>	Diabetes Typ 2, etc. <sup>8</sup> -
<b>rs150062338</b>	3:188004948	intronic; NCT <sup>2</sup>	T/C	0,01	38,6	2,32x10 <sup>-7</sup>	<b><i>LPP</i></b>	Zöliakie, Diabetes Typ 1, etc. <sup>8</sup>
<b>rs10933728</b>	3:194027568	intronic, regulierende Region	G/A	0,03	7,0	5,62x10 <sup>-6</sup>	<b><i>LINC00887</i></b>	-
<b>rs115550031</b>	4:856102	intronic; NCT <sup>2</sup>	A/G	0,02	13,8	2,45x10 <sup>-6</sup>	<b><i>GAK</i></b>	Parkinson, etc. <sup>8</sup>
<b>rs62369989</b>	5:117409248	intronic; NCT <sup>2</sup>	G/T	0,26	2,1	7,98x10 <sup>-6</sup>	<b><i>LOC102467224</i></b>	-
<b>rs115036193</b>	6:33000554	intronic	T/C	0,01	16,2	2,21x10 <sup>-6</sup>	<i>HLA-DOA</i> <i>HLA-DPA1</i>	Arthritis, etc. <sup>8</sup> Hepatitis B, Leberneoplasmen, etc. <sup>8</sup>
<b>rs117983287</b>	9:80020874	missense	A/C	0,01	18,2	8,16x10 <sup>-8</sup>	<b><i>VPS13A</i></b>	Karzinome, psychische Erkrankungen
<b>rs150811371</b>	12:23661042	intergenic	A/G	0,08	3,4	2,93x10 <sup>-6</sup>	<i>ETNK1</i> <i>SOX5</i>	Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Leukämie, etc. Vorhofflimmern, Azoospermie, etc. <sup>8</sup>
<b>rs945177</b>	13:27621985	intergenic	A/G	0,02	14,7	1,31x10 <sup>-6</sup>	<i>GPR12</i> <i>USP12</i>	Colitis ulcerosa <sup>8</sup> Colitis ulcerosa <sup>8</sup>
<b>rs9529561</b>	13:69899506	intergenic	G/A	0,08	3,9	3,34x10 <sup>-7</sup>	<i>LINC00550</i> <i>KLHL1</i>	- Krankheitsverlauf, HIV, etc.
<b>rs2641697</b>	16:84885777	intronic; NCT <sup>2</sup>	C/G	0,36	0,5	5,99x10 <sup>-6</sup>	<b><i>CRISPLD2</i></b>	Spaltlippe, Krankheitsverlauf, etc.
<b>rs7211184</b>	17:14257083	intergenic	G/C	0,28	0,5	9,43x10 <sup>-6</sup>	<i>HS3ST3B1</i> <i>CDRT7</i>	Malaria, HIV, etc. -

<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>nicht-kodierende Transkriptvariante <sup>3</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>4</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>5</sup>OR: „odds ratio“ <sup>6</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens, <sup>7</sup>HuGE Literature Finder <sup>8</sup>Gen bei dem „Prädisposition für Erkrankungen“ ausgegeben wird, ohne Erläuterung der genauen Krankheit

Die Topvariante rs117983287 auf Chromosom 9 ist in Abbildung 5-2 dargestellt. Es wird deutlich, dass im Bereich 9q21.2 viele weitere Varianten liegen, die die Signifikanzgrenze für „suggestive evidence for an association“ unterschreiten. Alle weiteren Plots für die Varianten aus Tabelle 5-1 sind im Anhang C8-C20 zu finden, für die Varianten des dominanten Modells im Anhang C21-C41, des heterozygoten Modells im Anhang C42-C57 und des rezessiven Modells im Anhang C58-C68.



**Abbildung 5-2: LocusZoom-Plot für rs117983287 in Chromosom 9 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell**

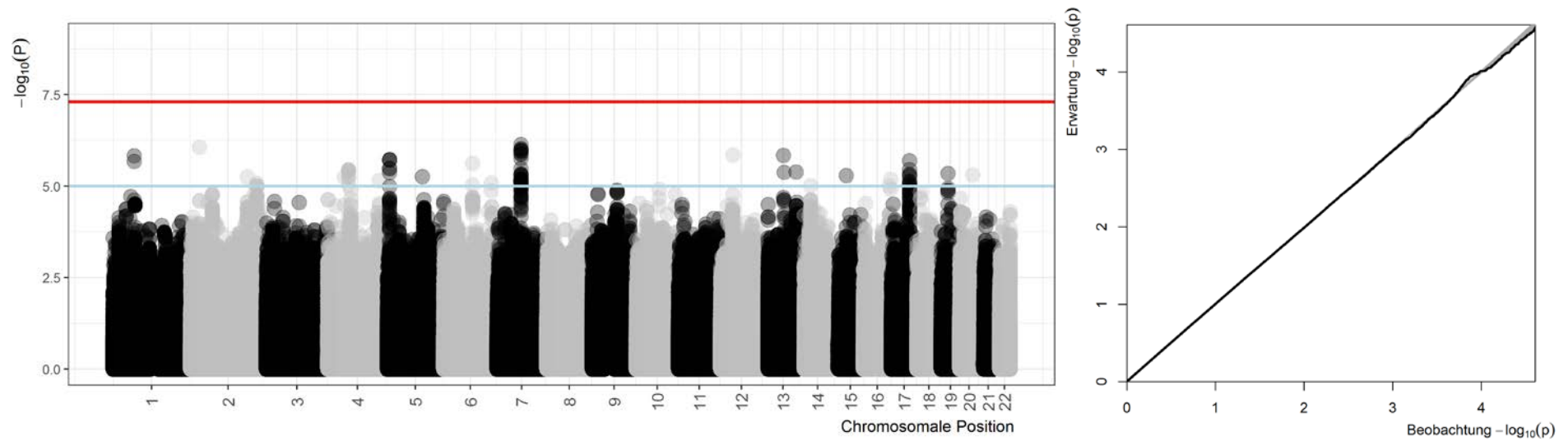
Wie im Kapitel 4.1.3 beschrieben, wurde für die zugeordneten Gene eine Analyse der Signalwege mit dem Tool `piano` durchgeführt. Nachdem die Signalwege und Gensets mit  $p > 1 \times 10^{-3}$  ausgeschlossen wurden, verblieben 2058 Signalwege/Gensets. Diese sind im Anhang G aufgelistet. Die meisten der Signalwege beziehen sich auf bestimmte Gene (Motif-Gensets, siehe Anhang B2). Es konnten jedoch vor allem in den GO-Gensets (Anhang B2) auch Signalwege detektiert werden, die mit dem Immunsystem assoziiert sind.

### 5.1.2 Sekundäre Zielgröße 90 Tage Mortalität

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die 90 Tage Mortalität vorgestellt. In Abbildung 5-3 sind der Manhattan- und QQ-Plot für das additive Modell dargestellt. Auch hier ist im QQ-Plot zu sehen, dass die Unterschiede zwischen beobachteten und erwarteten Werten gering sind. Die Plots für die anderen drei Modelle befinden sich im Anhang D1-D3. In Tabelle 5-2 sind die Ergebnisse der Topregionen für das additive Modell dargestellt. Die Tabellen zu den drei weiteren Modellen sind im Anhang D4-D6 zu finden.

Für die 90 Tage Mortalität erzielte im additiven genetischen Modell die intronische Variante rs10271991 in der Region 7q11.23, welche sich im Gen *GSAP* befindet, die besten Ergebnisse. Im dominanten Modell ist es die Variante rs146823639 in der Region 6q16.1 zwischen den Genen *CASC6* und *EPHA7*. Die Topvariante im heterozygoten Modell ist rs116561771 im Chromosomband 17q23.1 innerhalb des Gens *TBC1D3P1-DHX40P1*. Für das rezessive Modell ist es die Variante rs2245060 in 19q22.3 zwischen den Genen *LOC642361* und *LOC100288974*. Sie unterschreitet als einzige bei der Zielgröße 90 Tage Mortalität die genomweite Signifikanz.

Die Region im Gen *TBC1D3P1-DHX40P1* lässt sich sowohl im additiven, im dominanten als auch im heterozygoten Modell finden. Übereinstimmungen zwischen dem additiven und dem dominanten Modell finden sich außerdem noch in der Region um das Gen *ERBB4* sowie in den Regionen zwischen den Genen *LOC100144602/LOC101927237*, *MIR4278/MIR4454* und *CASC6/EPHA7*.



**Abbildung 5-3: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße 90 Tage Mortalität im additiven Modell**

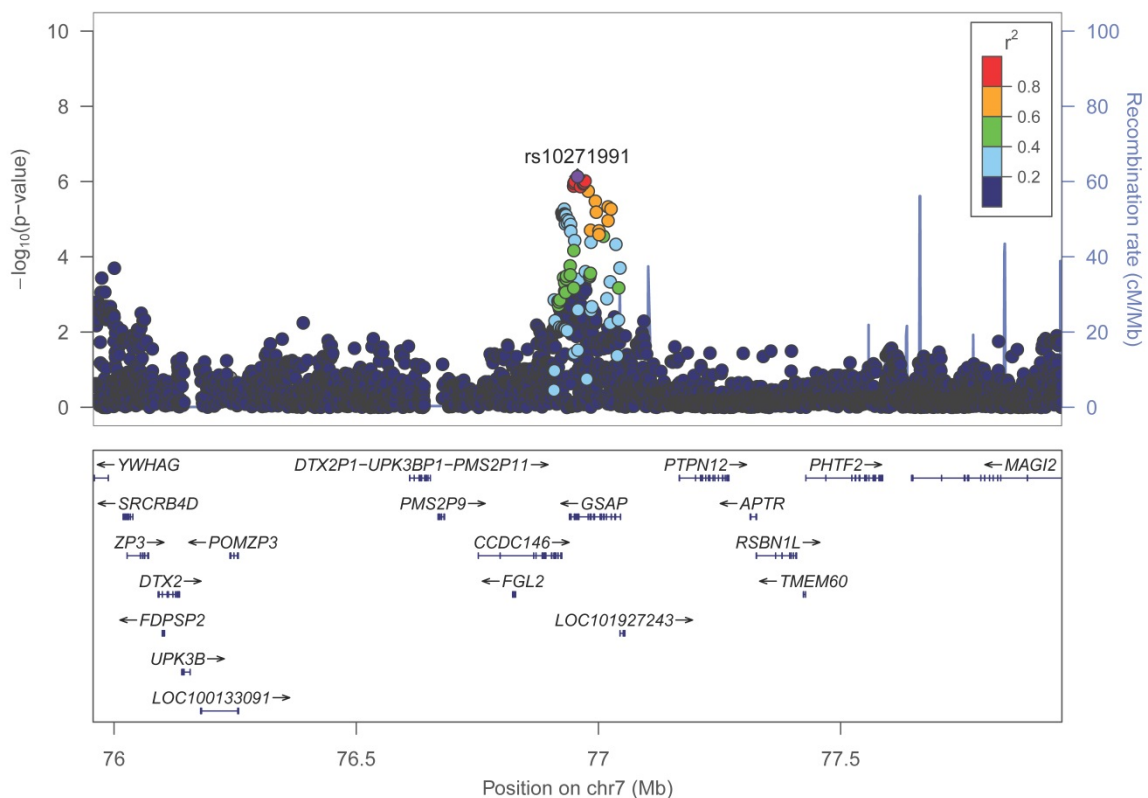
Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).

Tabelle 5-2: Beste Assoziationen (p-Wert  $<10^{-5}$ ) im additiven Modell für die sekundäre Zielgröße 90 Tage Mortalität

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>3</sup>	MAF <sup>4</sup>	OR <sup>5</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>6</sup>	Genassoziation <sup>7</sup>
<b>rs436070</b>	1:68918895	intergenic	T/C	0,22	2,0	$1,47 \times 10^{-6}$	<i>RPE65</i> <i>DEPDC1</i>	- tabakassoziierte Erkrankungen
<b>rs75734424</b>	2:212688950	intronic	G/C	0,07	0,4	$8,42 \times 10^{-6}$	<b><i>ERBB4</i></b>	Neoplasmen, etc. <sup>8</sup>
<b>rs75649269</b>	4:66700344	intergenic	T/A	0,07	0,3	$3,58 \times 10^{-6}$	<i>LOC100144602</i> <i>LOC101927237</i>	- -
<b>rs1993450</b>	5:6842066	intergenic	C/T	0,42	0,6	$1,90 \times 10^{-6}$	<i>MIR4278</i> <i>MIR4454</i>	- -
<b>rs146823639</b>	6:93361397	intergenic	C/T	0,19	2,1	$2,42 \times 10^{-6}$	<i>CASC6</i> <i>EPHA7</i>	- Karies, etc. <sup>8</sup>
<b>rs10271991</b>	7:76956774	intronic, NCT <sup>2</sup>	C/T	0,47	1,8	$7,34 \times 10^{-7}$	<b><i>GSAP</i></b>	Alzheimer, etc. <sup>8</sup>
<b>rs116561771</b>	17:58084901	intronic	G/A	0,06	3,2	$2,03 \times 10^{-6}$	<b><i>TBC1D3P1-</i></b> <b><i>DHX40P1</i></b>	-

<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>nicht-kodierende Transkriptvariante <sup>3</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>4</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>5</sup>OR: „odds ratio“ <sup>6</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens, <sup>7</sup>HuGE Literature Finder <sup>8</sup>Gen bei dem „Prädisposition für Erkrankungen“ ausgegeben wird, ohne Erläuterung der genauen Krankheit

Werden die Ergebnisse der 28 Tage Mortalität mit denen der 90 Tage Mortalität verglichen, findet sich nur eine Übereinstimmung bezüglich der Region zwischen den Genen *RPE65* und *DEPDC*. Wie bei der Zielgröße 28 Tage Mortalität wurden für alle Topvarianten in den vier Modellen Plots mit LocusZoom erstellt, die sich im Anhang befinden (additives Modell: D8-D13, dominantes Modell: D13-D20, heterozygotes Modell: D21-D23, rezessives Modell: D24-D26). Für das beste Ergebnis rs10271991 im additiven Modell ist die Region  $\pm 1$  Mb um die Variante in Abbildung 5-4 dargestellt.

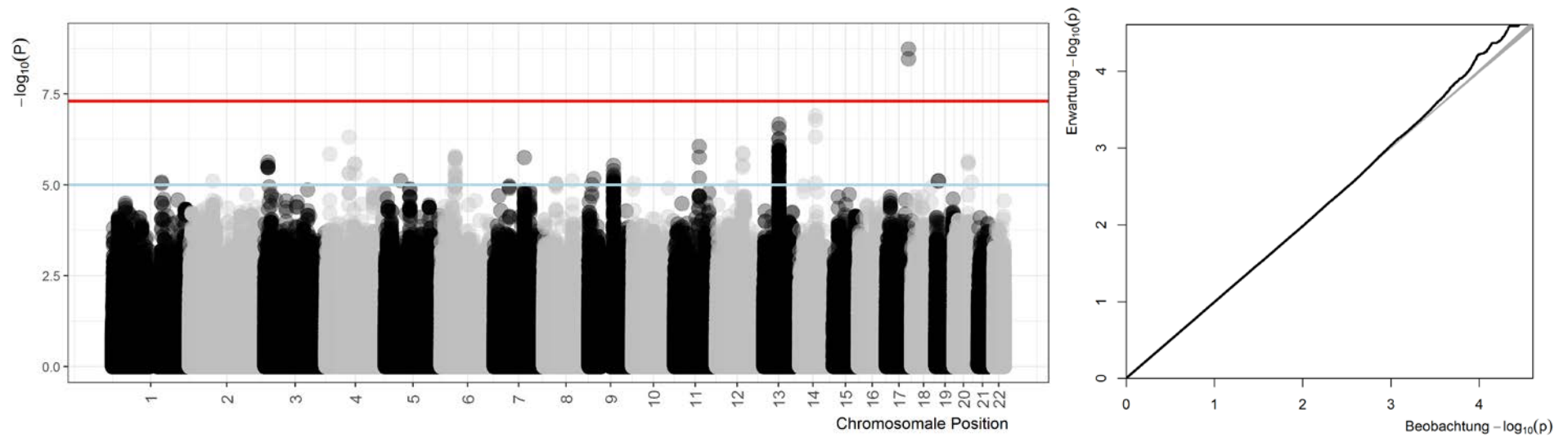


**Abbildung 5-4:** LocusZoom-Plot für rs117983287 in Chromosom 7 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im additiven Modell

### **5.1.3 Sekundäre Zielgröße SOFA-Score**

Die Auswertungen der Zielgröße SOFA-Score erfolgten, wie in Kapitel 4.1.3 beschrieben, mittels linearer Regression. In Abbildung 5-5 sind der Manhattan- und der QQ-Plot für das additive Modell dargestellt, die Abbildungen für die anderen Modelle sind im Anhang E1-E3 zu finden. Im QQ-Plot ist erneut ersichtlich, dass erwartete und beobachtete Werte nicht stark voneinander abweichen. Der Manhattanplot zeigt, dass mehrere Varianten im Chromosom 17 die genomweite Signifikanz unterschreiten. Die Top-Varianten im additiven Modell sind in Tabelle 5-3 zu finden, die für das dominante, das heterozygote und das rezessive Modell im Anhang E4-E6.





**Abbildung 5-5: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße SOFA-Score im additiven Modell**

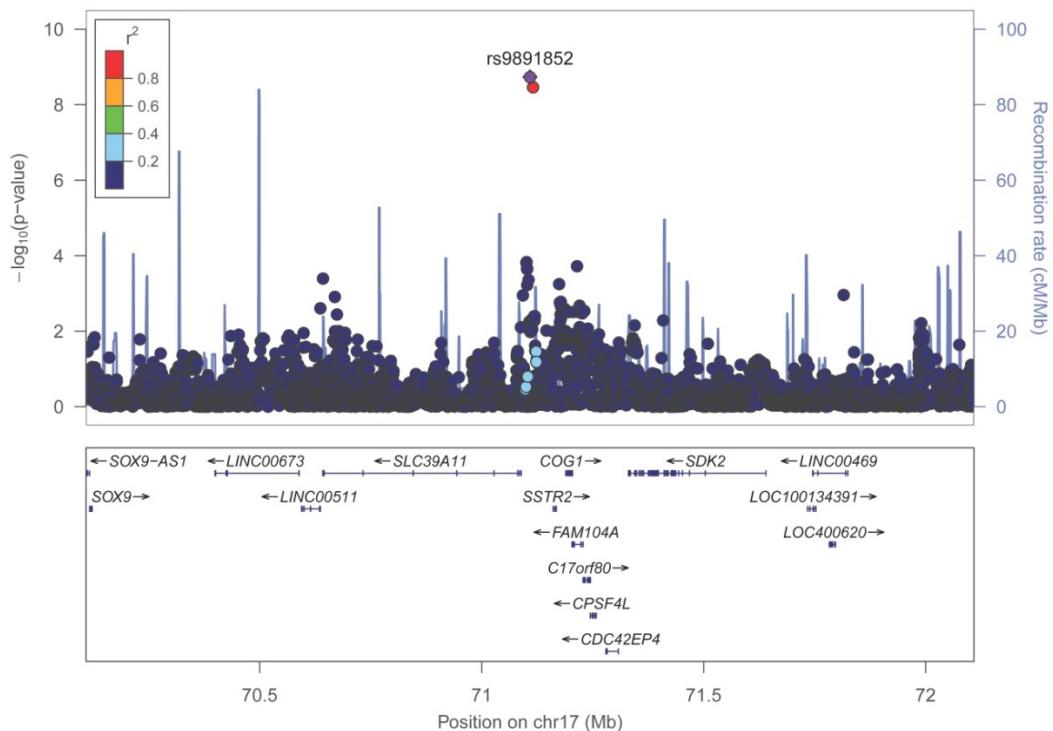
Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).

Tabelle 5-3: Beste Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im additiven Modell für die sekundäre Zielgröße SOFA-Score

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>2</sup>	MAF <sup>3</sup>	Beta <sup>4</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>5</sup>	Genassoziation <sup>6</sup>
<b>rs72706621</b>	1:160104721	intronic	C/A	0,12	-0,4	8,40x10 <sup>-6</sup>	<b>ATP1A2</b>	Migräne, etc. <sup>5</sup>
<b>rs11465883</b>	3:10247390	intronic, regulierende Region	C/T	0,01	1,1	2,38x10 <sup>-6</sup>	<b>IRAK2</b>	Herz-Kreislauf-Erkrankungen, etc. <sup>7</sup>
<b>rs148175938</b>	4:74467406	intronic	T/C	0,01	1,2	4,73x10 <sup>-6</sup>	<b>RASSF6</b>	Karzinome, etc.
<b>rs6831965</b>	4:93399682	intronic	A/G	0,04	0,7	2,61x10 <sup>-6</sup>	<b>GRID2</b>	Spaltlippe, etc. <sup>7</sup>
<b>rs7752200</b>	6:45572579	intronic	G/A	0,22	-0,3	1,58x10 <sup>-6</sup>	<b>RUNX2</b> <b>CLIC5</b>	Osteoporose, etc. <sup>7</sup> Migräne, tabakassoziierte Erkrankungen
<b>rs4736794</b>	8:39840234	missense	G/A	0,09	0,4	9,25x10 <sup>-6</sup>	<b>IDO2</b>	Karzinome, etc. <sup>7</sup>
<b>rs114718313</b>	9:79718603	intergenic	A/G	0,01	1,3	2,88x10 <sup>-6</sup>	<b>FOXB2</b> <b>VPS13A-AS1</b>	- -
<b>rs7129168</b>	11:79782215	intergenic	T/G	0,02	1,0	8,71x10 <sup>-7</sup>	<b>TENM4</b> <b>MIR4300</b>	- -
<b>rs1471239</b>	12:84999922	intergenic	G/A	0,39	-0,3	1,33x10 <sup>-6</sup>	<b>TMTC2</b> <b>SLC6A15</b>	Glaukome, etc. <sup>7</sup> psychische Erkrankungen, etc. <sup>7</sup>
<b>rs77820582</b>	13:68236764	intergenic	G/C	0,06	0,5	2,15x10 <sup>-7</sup>	<b>PCDH9</b>  <b>LINC00550</b>	Herz-Kreislauf-Erkrankungen, etc. <sup>7</sup> - -
<b>rs71425213</b>	14:71124454	intronic	A/G	0,26	0,3	1,27x10 <sup>-7</sup>	<b>TTC9</b>	-
<b>rs9891852</b>	17:71108859	intergenic	A/C	0,15	0,4	1,85x10 <sup>-9</sup>	<b>SLC39A11</b> <b>SSTR2</b>	Herz-Kreislauf-Erkrankungen, etc. Neoplasmen, etc. <sup>7</sup>
<b>rs10417520</b>	19:9102315	intergenic	A/G	0,41	0,2	7,77x10 <sup>-6</sup>	<b>MUC16</b> <b>OR1M1</b>	Neoplasmen, etc. <sup>7</sup> 7
<b>rs4810662</b>	20:46336435	intronic	C/A	0,10	-0,4	2,22x10 <sup>-6</sup>	<b>SULF2</b>	Bluthochdruck, etc. <sup>7</sup>

<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>3</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>4</sup>Regressionskoeffizient <sup>5</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens, <sup>6</sup>HuGE Literature Finder <sup>7</sup>Gen bei dem „Prädisposition für Erkrankungen“ ausgegeben wird, ohne Erläuterung der genauen Krankheit

Die Topvariante im additiven, im dominanten und im heterozygoten Modell ist rs9891852 in der Region 17q25.1 zwischen den Genen *SLC39A11* und *SSTR2*. Die Variante unterschreitet die Schwelle zur genomweiten Signifikanz. Im rezessiven Modell unterschreiten drei Varianten diese Schwelle. Die Topvariante rs36119320 im Bereich 3q26.33 zwischen den Genen *SOX2-OT* und *LINC01206*, rs115236072 im Chromosomband 2p15 zwischen den Genen *NYAP2* und *MIR548R*, sowie rs138132121 im Bereich 21q22.3 innerhalb des Gens *SLC37A1*. Die Regionen innerhalb der Gene *IRAK2*, *RASSF6* und *GRID2* und den Regionen *PRUNE2/FOXB2/VPS13-A* und *PCDH9/LINC00550* sind im additiven, dominanten und heterozygoten Modell zu finden. Eine Überschneidung zwischen der 28 Tage Mortalität und dem SOFA-Score findet sich in der Region um das Gen *LINC00550*. Zwischen dem SOFA-Score und der 90 Tage Mortalität konnten keine übereinstimmenden Assoziationen gefunden werden. Für den Bereich um rs9891852 auf Chromosom 17q25.1 ist der LocusZoom-Plot in Abbildung 5-6 zu sehen. Alle weiteren Plots finden sich im Anhang (additives Modell E7-E19, dominantes Modell E20-E37, heterozygoten Modell E38-E50, rezessives Modell E51-E94).



**Abbildung 5-6:** LocusZoom-Plot für rs9891852 in Chromosom 17 mit  $\pm 1$  Mb als Umgebung für den SOFA-Score im additiven Modell

## **5.2 Ergebnisse der Exomsequenzierung**

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Exomsequenzierung dargestellt. Im Kapitel 5.2.1 wird auf die Ergebnisse der SKAT-O Analyse zur Zielgröße 28 Tage Mortalität eingegangen. Anschließend werden die Ergebnisse mit denen der GWAS für die Zielgröße 28 Tage Mortalität verglichen. Kapitel 5.2.1 beschäftigt sich mit der SKAT-O Analyse für die Zielgröße Extremgruppenzugehörigkeit (Patientengruppen A und B; Vergleich Kapitel 4.2.2).

### **5.2.1 Primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität**

Wie im Kapitel 4.2.3 beschrieben, wurden die Varianten der Exomsequenzierung zu Genen zusammengefasst und mit Hilfe der SKAT-O Methode analysiert (Lee et al. 2012). Die Ergebnisse der SKAT-O Analyse wurden wie die der GWAS global mit Hilfe eines Manhattan- und QQ-Plots visualisiert (siehe Abbildung 5-7). Aus dieser Abbildung wird deutlich, dass die Verteilung in Richtung zu kleiner p-Werte (relativ zur globalen Nullhypothese) verschoben ist. Ein solcher Trend wurde auch in anderen Exomsequenzierungsstudien beobachtet (Lee et al. 2012). Eine mögliche Erklärung ist, dass sich im Exom mehr einflussnehmende Varianten befinden als in den anderen Abschnitten des Genoms. In Tabelle 5-4 sind die Gene mit  $p < 1 \times 10^{-3}$  dargestellt. Das Gen LOC644669 erreichte mit  $p = 1,82 \times 10^{-6}$  den kleinsten p-Wert und liegt auf Chromosom 18. In der Analyse der Signalwege erreichte kein Pathway das Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  (adjustierter p-Wert).

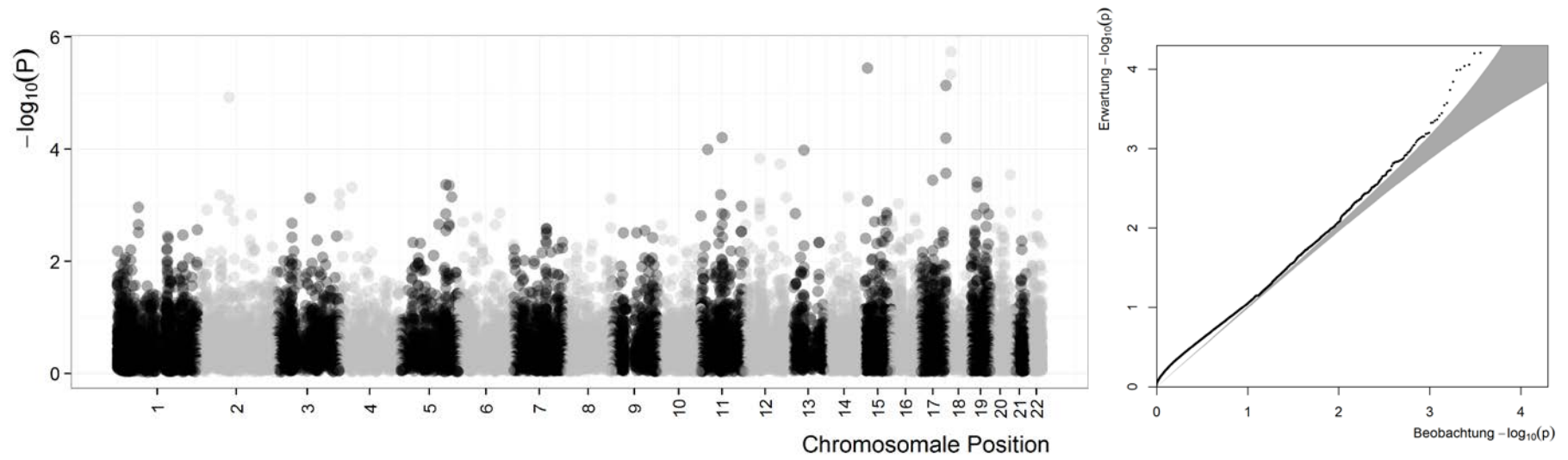


Abbildung 5-7: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der Exomsequenzierung für die Zielgröße 28 Tage Mortalität

Tabelle 5-4: Beste Assoziationen der SKAT-O-Analyse für die primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität

Chromosom	Gengrenzen <sup>1</sup>	p-Wert	Genzuordnung <sup>1</sup>	Genassoziation <sup>2</sup>
2	70111074-70142368	6,54x10 <sup>-4</sup>	<i>SNRNP27</i>	-
2	98111260-98216428	1,90x10 <sup>-5</sup>	<i>ANKRD36B</i>	-
2	99775725-99807492	7,96x10 <sup>-4</sup>	<i>MITD1</i>	-
3	107086187-107107481	7,45x10 <sup>-4</sup>	<i>CCDC54</i>	-
4	1375339-1399782	9,77x10 <sup>-4</sup>	<i>CRIPAK</i>	HIV <sup>3</sup>
4	1386719-1410230	6,31x10 <sup>-4</sup>	<i>NKX1-1</i>	-
4	39689663-39794410	4,76x10 <sup>-4</sup>	<i>UBE2K</i>	Asthma
5	140040380-140063171	4,31x10 <sup>-4</sup>	<i>DND1</i>	Neoplasmen <sup>3</sup>
5	151192073-151314397	4,45x10 <sup>-4</sup>	<i>GLRA1</i>	psychischer Stress, etc. <sup>3</sup>
5	158517490-158554486	7,09x10 <sup>-4</sup>	<i>LOC101927740</i>	-
8	143771528-143795584	7,70x10 <sup>-4</sup>	<i>LY6K</i>	-
11	22349666-22411046	1,02x10 <sup>-4</sup>	<i>SLC17A6</i>	Schizophrenie, etc. <sup>3</sup>
11	62666150-62699012	6,48x10 <sup>-4</sup>	<i>CHRM1</i>	psychische Erkrankungen, etc. <sup>3</sup>
11	67221818-67246748	6,25x10 <sup>-5</sup>	<i>TMEM134</i>	-
12	49922939-49962077	9,06x10 <sup>-4</sup>	<i>KCNH3</i>	-
12	49942076-49971928	1,45x10 <sup>-4</sup>	<i>MCRS1</i>	Neoplasmen, etc. <sup>3</sup>
12	113406273-113459528	1,83x10 <sup>-4</sup>	<i>OAS2</i>	Hepatitis B, etc. <sup>3</sup>
12	131639555-131707476	7,26x10 <sup>-4</sup>	<i>LINC01257</i>	-
13	52696778-52743996	1,04x10 <sup>-4</sup>	<i>NEK3</i>	Eierstockneoplasmen, etc.
14	75884919-75949404	7,06x10 <sup>-4</sup>	<i>JDP2</i>	intrakranielle Aneurysmen
15	29023388-29044538	3,54x10 <sup>-5</sup>	<i>LOC100289656</i>	-
15	29024979-29111720	8,39x10 <sup>-4</sup>	<i>PDCD6IPP2</i>	-
16	22815859-22937659	9,26x10 <sup>-4</sup>	<i>HS3ST2</i>	psychische Erkrankungen <sup>3</sup>
17	39022140-39051495	3,59x10 <sup>-4</sup>	<i>KRT20</i>	Karzinome, etc. <sup>3</sup>
17	80180107-80207375	6,33x10 <sup>-5</sup>	<i>SLC16A3</i>	Herz-Kreislauf-Erkrankungen, etc. <sup>3</sup>
17	80184543-80204604	7,32x10 <sup>-6</sup>	<i>MIR6787</i>	-
17	80190536-80241618	2,68x10 <sup>-4</sup>	<i>CSNK1D</i>	psychische Erkrankungen, etc. <sup>3</sup>
18	14501736-14553599	4,65x10 <sup>-6</sup>	<i>POTEC</i>	-
18	15303554-15335918	1,82x10 <sup>-6</sup>	<i>LOC644669</i>	-
19	18520145-18555372	3,86x10 <sup>-4</sup>	<i>SSBP4</i>	Herz-Kreislauf-Erkrankungen, etc.
19	18535197-18559111	4,70x10 <sup>-4</sup>	<i>ISYNA1</i>	Harnblasenneoplasmen
20	62701470-62741996	2,85x10 <sup>-4</sup>	<i>OPRL1</i>	psychische Erkrankungen, etc. <sup>3</sup>

<sup>1</sup>kodierender Bereich des Gens gemäß UCSC Bioinformatics Datenbank (GRCh/hg19) <sup>2</sup>HuGE Literature Finder <sup>3</sup>Gen bei dem „Prädisposition für Erkrankungen“ ausgegeben wird, ohne Erläuterung der genauen Krankheit

Im Folgenden werden die Topergebnisse der GWAS-Analysen in allen Modellen denen gegenübergestellt, die in der Exomsequenzierung einen unadjustierten p-Wert  $\leq 0,05$  aufweisen (siehe Tabelle 5-5).

Tabelle 5-5: Vergleich zwischen den Topassoziationen in der GWAS Analyse und den Ergebnissen der SKAT-O-Analyse für die Zielgröße 28 Tage Mortalität

Variante	Assoziiertes Gen <sup>1</sup>	Chromosom:Region <sup>1</sup>	GWAS		Exomsequenzierung
			genet. Modell	p-Wert	p-Wert <sub>SKAT-O</sub>
rs117983287	<b>VPS13A</b>	9: 79782360-80007921	additiv	$8,16 \times 10^{-8}$	0,040
rs117983287			dominant	$8,16 \times 10^{-8}$	
rs117983287			heterozygot	$8,16 \times 10^{-8}$	
rs2130719	<b>CAPZA3</b>	12: 18881044-18902122	dominant	$4,05 \times 10^{-7}$	0,036
rs1949288	<b>PLEKHA5</b>	12: 19348258-19539333	rezessiv	$1,46 \times 10^{-7}$	0,195
rs675206	<b>LINC00941</b> <b>TSPAN11</b>	12: 30938614-30965645	dominant	$2,70 \times 10^{-6}$	-
		12: 31069837-31159537			0,040
rs2641697	<b>CRISPLD2</b>	16: 84843586-84953116	additiv	$5,99 \times 10^{-6}$	0,003
rs2646129			dominant	$1,64 \times 10^{-6}$	

<sup>1</sup>nach UCSC Bioinformatics Datenbank (GRCh/hg19)

*VPS13A*, in dem im additiven genetischen Modell der GWAS die Topvariante (rs117983287) lag, erreicht bei der Exomsequenzierung einen unadjustierten p-Wert von 0,040. Bei den Topvarianten aller Modelle mit der Zielgröße 28 Tage Mortalität hat *CRISPLD2* mit 0,003 den kleinsten p-Wert in der Exomsequenzierung.

### 5.2.2 Sekundäre Zielgröße Sepsisverlauf in Extremgruppen

Wie für die 28 Tage Mortalität wurde ebenfalls eine genbasierte SKAT-O Analyse für den Extremgruppenvergleich zwischen A und B durchgeführt (siehe Kapitel 4.2.1). Extrem bezieht sich auf den klinischen Verlauf der Sepsis.

Die Ergebnisse der SKAT-O Analyse wurden ebenfalls mit Hilfe eines Manhattan- und QQ-Plots visualisiert (siehe Abbildung 5-8). Erneut ist die in 5.2.1 beschriebene Häufung kleiner p-Werte zu beobachten.

Die numerischen Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 5-6 dargestellt. Der kleinste p-Wert mit  $5,00 \times 10^{-6}$  liegt im Gen *TCEB3CL* auf Chromosom 18. Zwischen den Zielgrößen 28 Tage Mortalität und dem Gruppenvergleich in den Exomsequenzierungsdaten gibt es keine Überschneidung hinsichtlich der „Topgene“. Die Auswertung der „Topgene“ liefert zudem keine Hinweise auf eine Übereinstimmung zu den Ergebnissen der GWAS. Allerdings ergab die Analyse mit Hugenavigator, dass das Gen *IL1R1* in vorangegangenen Publikationen mit Sepsis in Verbindung gebracht wurde (Ma et al. 2002). Details hierzu finden sich im Diskussionsteil. In der Analyse der Signalwege erreichte - wie für die 28 Tage Mortalität - kein Pathway einen adjustierten p-Wert von  $\leq 0,05$ .



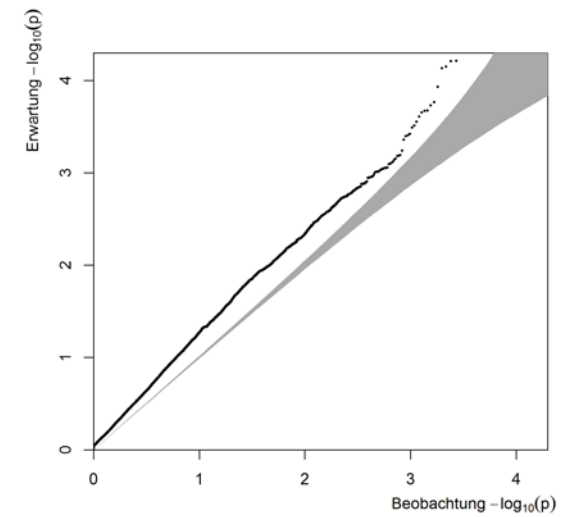
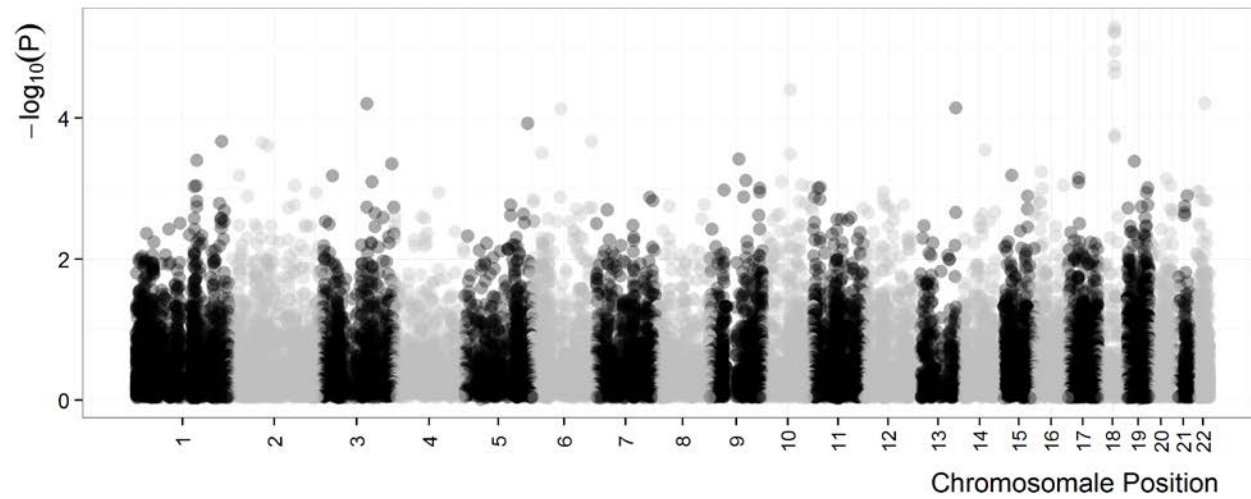


Abbildung 5-8: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der Exomsequenzierung für die Zielgröße „Sepsisverlauf Gruppe A und B“

Tabelle 5-6: Beste Assoziationen der SKAT-O-Analyse für die sekundäre Zielgröße „Sepsisverlauf Gruppe A und B“

Chromosom	Gengrenzen <sup>1</sup>	p-Wert	Genzuordnung <sup>1</sup>	Genassoziation <sup>2</sup>
1	161666761-161694142	3,94x10 <sup>-4</sup>	<i>FCRLA</i>	HIV, etc. <sup>3</sup>
1	161582987-161611753	9,03x10 <sup>-4</sup>	<i>FCGR3B</i>	Lupus erythematodes (Schmetterlingsflechte), Arthritis, etc. <sup>3</sup>
1	155222658-155253281	9,26x10 <sup>-4</sup>	<i>CLK2</i>	Neoplasmen, etc.
1	229446751-229488688	2,13x10 <sup>-4</sup>	<i>CCSAP</i>	-
2	27488288-27514296	6,54x10 <sup>-4</sup>	<i>DNAJC5G</i>	-
2	88412507-88437650	2,21x10 <sup>-4</sup>	<i>FABP1</i>	Diabetes Typ 2, etc. <sup>3</sup>
2	102676835-102806334	2,46x10 <sup>-4</sup>	<i>IL1R1</i>	Entzündungsreaktionen, Sepsis, etc. <sup>3</sup>
2	175180754-175205370	9,07x10 <sup>-4</sup>	<i>LOC285084</i>	-
3	33145449-33199265	6,56x10 <sup>-4</sup>	<i>CRTAP</i>	Osteoporose <sup>3</sup>
3	125499246-125519395	6,18x10 <sup>-5</sup>	<i>MIR54811</i>	-
3	139052860-139085887	7,94x10 <sup>-4</sup>	<i>MRPS22</i>	Krankheitsverlauf, etc. <sup>3</sup>
3	192504604-192645950	4,39x10 <sup>-4</sup>	<i>MB21D2</i>	-
5	168185150-168205260	1,17x10 <sup>-4</sup>	<i>MIR218-2</i>	Karzinome, etc. <sup>3</sup>
6	25773125-25842287	3,10x10 <sup>-4</sup>	<i>SLC17A1</i>	Gicht, etc. <sup>3</sup>
6	75952637-76004632	7,34x10 <sup>-5</sup>	<i>TMEM30A</i>	Osteoarthritis <sup>3</sup>
6	158525502-158599312	2,11x10 <sup>-4</sup>	<i>SERAC1</i>	tabakassoziierte Erkrankungen
9	77551498-77577802	3,81x10 <sup>-4</sup>	<i>C9orf40</i>	-
9	95810969-95857418	7,60x10 <sup>-4</sup>	<i>SUSD3</i>	Magen-Darm-Neoplasmen <sup>3</sup>
9	132621883-132641950	9,77x10 <sup>-4</sup>	<i>MIR6855</i>	-
10	50877683-50912948	7,81x10 <sup>-4</sup>	<i>C10orf53</i>	tabakassoziierte Erkrankungen
10	73965757-74005618	3,96x10 <sup>-5</sup>	<i>ANAPC16</i>	-
10	73845789-73986199	3,24x10 <sup>-4</sup>	<i>ASCC1</i>	Alzheimer, etc. <sup>3</sup>
10	104837773-104963063	8,80x10 <sup>-4</sup>	<i>NT5C2</i>	Bluthochdruck, Schizophrenie, etc. <sup>3</sup>
10	128103573-128220010	9,41x10 <sup>-4</sup>	<i>C10orf90</i>	Brustneoplasmen <sup>3</sup>
11	13399555-13494838	9,79x10 <sup>-4</sup>	<i>BTBD10</i>	Prostataneoplasmen, Tabak assoziierte Erkrankungen
11	18715851-18757777	9,60x10 <sup>-4</sup>	<i>IGSF22</i>	-
13	113852506-113929392	7,09x10 <sup>-5</sup>	<i>CUL4A</i>	<sup>3</sup>
14	77480885-77505042	2,81x10 <sup>-4</sup>	<i>IRF2BPL</i>	Hypogonadismus
15	42110282-42139785	6,41x10 <sup>-4</sup>	<i>JMJD7</i>	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
16	18463207-18483267	5,73x10 <sup>-4</sup>	<i>MIR6770-2</i>	-
16	21679834-21782050	9,96x10 <sup>-4</sup>	<i>OTOA</i>	angeborene genetische Erkrankungen, etc.
16	78123326-78322593	8,93x10 <sup>-4</sup>	<i>WWOX</i>	Karzinome, etc. <sup>3</sup>
17	28434096-28454190	8,11x10 <sup>-4</sup>	<i>MIR423</i>	Neoplasmen, etc. <sup>3</sup>

17	28434103-28454178	$6,99 \times 10^{-4}$	<i>MIR3184</i>	-
18	44249080-44347039	$1,86 \times 10^{-4}$	<i>ST8SIA5</i>	-
18	44385672-44507495	$5,83 \times 10^{-6}$	<i>PIAS2</i>	Lippen-Gaumen-Spalte, etc. <sup>3</sup>
18	44538657-44560298	$5,00 \times 10^{-6}$	<i>TCEB3CL</i>	-
18	44538657-44560534	$1,11 \times 10^{-5}$	<i>TCEB3CL2</i>	-
18	44516786-44638614	$2,29 \times 10^{-5}$	<i>KATNAL2</i>	Restless-Legs-Syndrom, etc.
18	44544572-44566449	$6,13 \times 10^{-6}$	<i>TCEB3C</i>	-
18	44548942-44571988	$1,78 \times 10^{-5}$	<i>TCEB3B</i>	-
18	44623780-44686871	$1,72 \times 10^{-4}$	<i>HDHD2</i>	-
19	19730281-19764476	$4,04 \times 10^{-4}$	<i>GMIP</i>	Herz-Kreislauf-Erkrankungen, etc. <sup>3</sup>
19	55095661-55121185	$9,76 \times 10^{-4}$	<i>LILRA1</i>	Alzheimer, etc. <sup>3</sup>
20	45303003-45328276	$7,22 \times 10^{-4}$	<i>TP53RK</i>	chronische Nierenerkrankung, etc. <sup>3</sup>
20	57216308-57300900	$8,89 \times 10^{-4}$	<i>STX16-NPEPL1</i>	-
22	38358318-38390539	$6,14 \times 10^{-5}$	<i>SOX10</i>	Schizophrenie, etc. <sup>3</sup>

<sup>1</sup>nach UCSC Bioinformatics Datenbank (GRCh/hg19) <sup>2</sup>HuGE Literature Finder <sup>3</sup>Gen bei dem „Prädisposition für Erkrankungen“ ausgegeben wird, ohne Erläuterung der genauen Krankheit

### **5.3 Vergleich der Ergebnisse mit aktueller Literatur**

#### **Suche nach sepsisassoziierten Genen**

Die Ergebnisse der Gensuche mit „HuGE Literature Finder“ wurden in den entsprechenden Tabellen (siehe vorangegangene Kapitel) dargestellt. Assoziationen der GWAS Catalog Recherche und PubMed werden im Diskussionsteil eingeordnet.

#### **PubMed (NCBI) Suche nach sepsisassoziierten Pathways**

Die Literaturrecherche in PubMed (siehe Kapitel 4.3) nach sepsisassoziierten Signalwegen ergab 1140 Treffer (Stand 09.02.2018), die anhand folgender Kriterien weiter bearbeitet wurden:

- a. die Begriffe „Pathway“ und „Sepsis“ mussten in der Überschrift oder im Abstrakt genannt werden
- b. der Artikel musste in deutscher oder englischer Sprache erschienen sein
- c. die Abhandlungen durften sich nicht auf Tiermodelle beziehen
- d. der Artikel durfte nicht nur aus einem Abstrakt bestehen
- e. es wurden nur Originalarbeiten oder Übersichtsarbeiten aber keine Kommentare betrachtet
- f. der Artikel musste Sepsis als „Hauptkrankheit“ thematisieren
- g. Fallbeispiele wurden ausgeschlossen
- h. das Wort „Pathway“ durfte sich nicht nur auf eine klinische Methode beziehen, sondern auf eine konkrete Untermenge von Genen
- i. es mussten Signalwegsanalysen durchgeführt worden sein (bzw. musste sich das Review auf Analysen beziehen)
- j. der untersuchte Signalweg musste einen Effekt auf den Verlauf oder die Entstehung einer Sepsis haben, Artikel die keinen Effekt nachweisen konnten; wurden ausgeschlossen

Der Ablauf der Literaturrecherche ist in Abbildung 5-9 schematisch dargestellt.

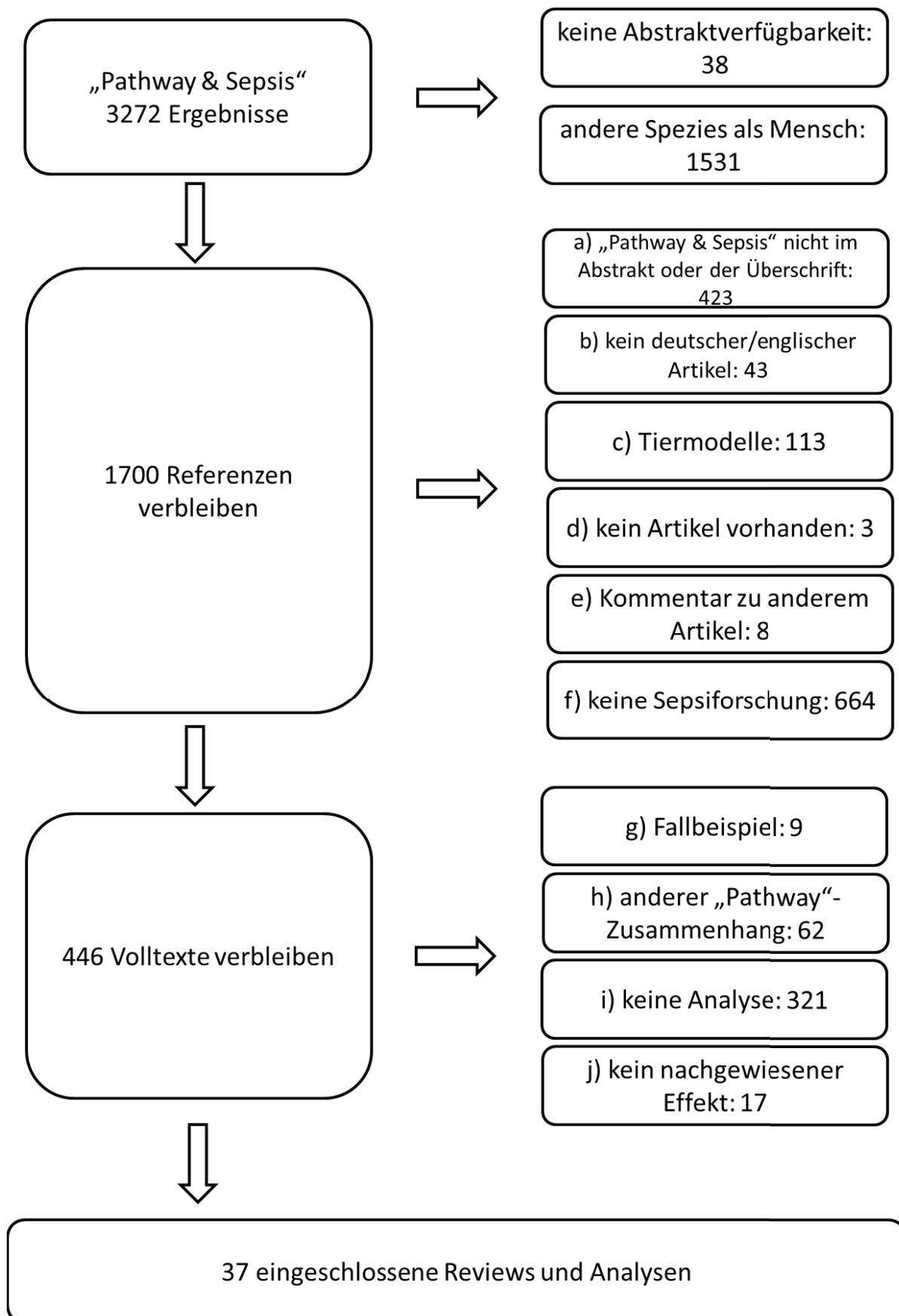


Abbildung 5-9: Schematische Darstellung der Literaturrecherche in PubMed (Mehrfacheinordnungen möglich)

Die meisten der 37 Reviews und Analysen assoziieren den „Protein C-Pathway“ und den „Toll-like Rezeptor Pathway“. Einzelheiten finden sich im Diskussionsteil.

#### **Ergebnisabgleich mit der GWAS von Rautanen et al. (2015)**

Gesondert wurden auch die Ergebnisse der GWAS von Rautanen et al. (2015) mit denen der GWAS und der Exomsequenzierung verglichen (siehe auch Schöneweck et al. 2015; Scherag et al. 2016). Die größte Übereinstimmung zwischen den berichteten Werten von Rautanen et al. (2015) und der vorliegenden GWAS hatte die Variante rs2096460 in *URB1* mit einem p-Wert von 0,01; in der Exomsequenzierung fand sich für das Gen *ASB15* der kleinste p-Wert<sub>SKAT-O</sub> = 0,07. Die von Rautanen et al. (2015) berichtete Topvariante rs4957796 im *FER* Gen erreichte in der hier berichteten GWAS ein OR von 1,07 [95% KI (0,76-1,49); p = 0,70] pro Risikoallel und konnte somit nicht bestätigt werden. Die weiteren Ergebnisse sind im Anhang F1 zu finden. Bei Srinivasan et al. (2017) wurden nur die berichteten Gene verglichen, da für einen Vergleich der Varianten die Methodik und die Kohorten zu unterschiedlich waren.

#### **5.4 Vergleich der Ergebnisse mit den BMI assoziierten Varianten**

Wie in Kapitel 4.4.2 beschrieben, wurden die 97 SNPs aus der Publikation von Locke et al. (2015) aus den vorliegenden GWAS-Daten extrahiert und für jeden Patienten ein Score gebildet. Zusammenhänge zwischen den Scores und den Zielgrößen 28 und 90 Tage Mortalität bzw. SOFA-Score und BMI sind mittels Box- bzw. Scatterplots veranschaulicht (Abbildung 5-10 und Abbildung 5-11).

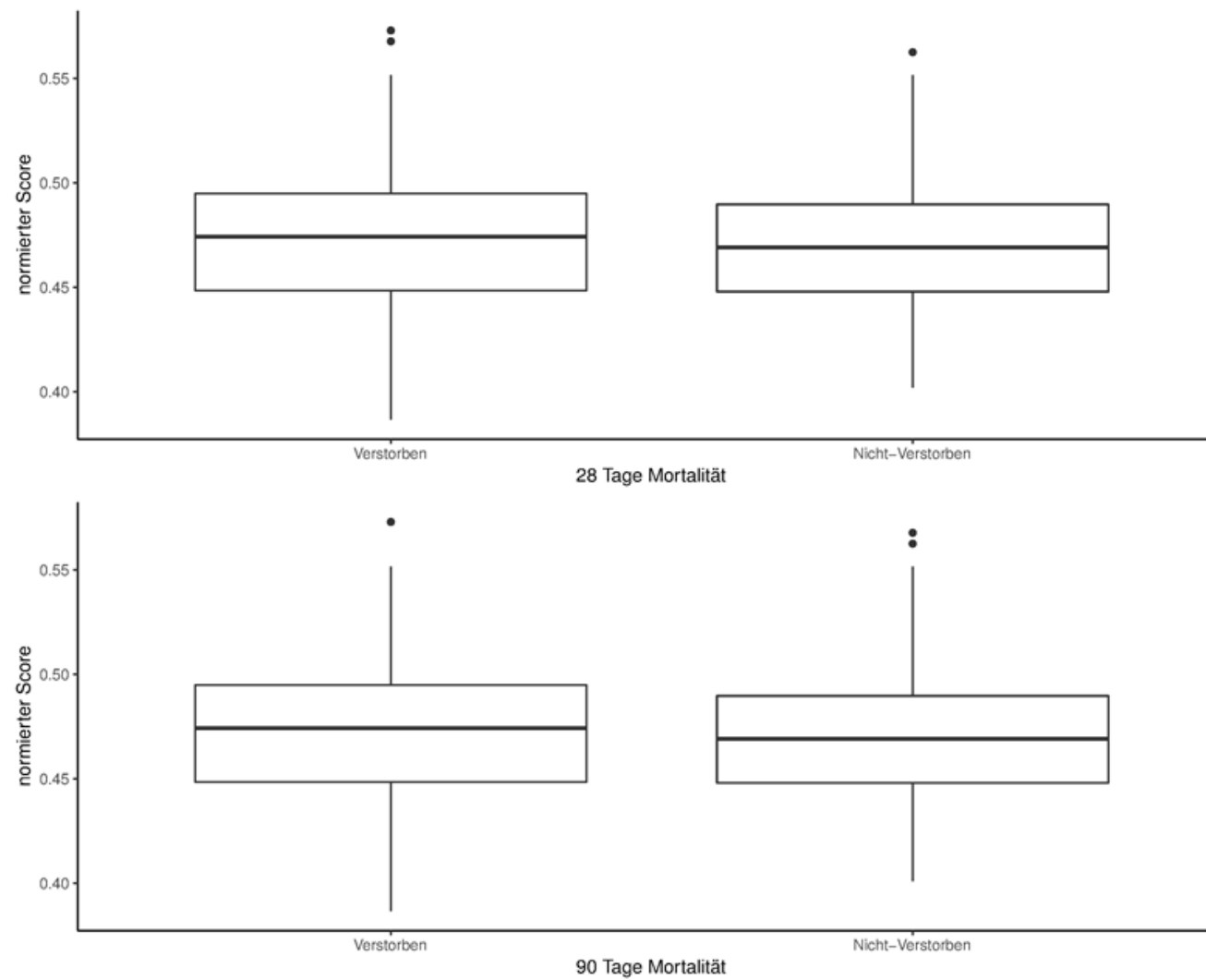


Abbildung 5-10: Boxplots mit der 28 und 90 Tage Mortalität auf der x-Achse und dem Patientenscore (normierte Anzahl der Risikoallele pro Patient) auf der y-Achse

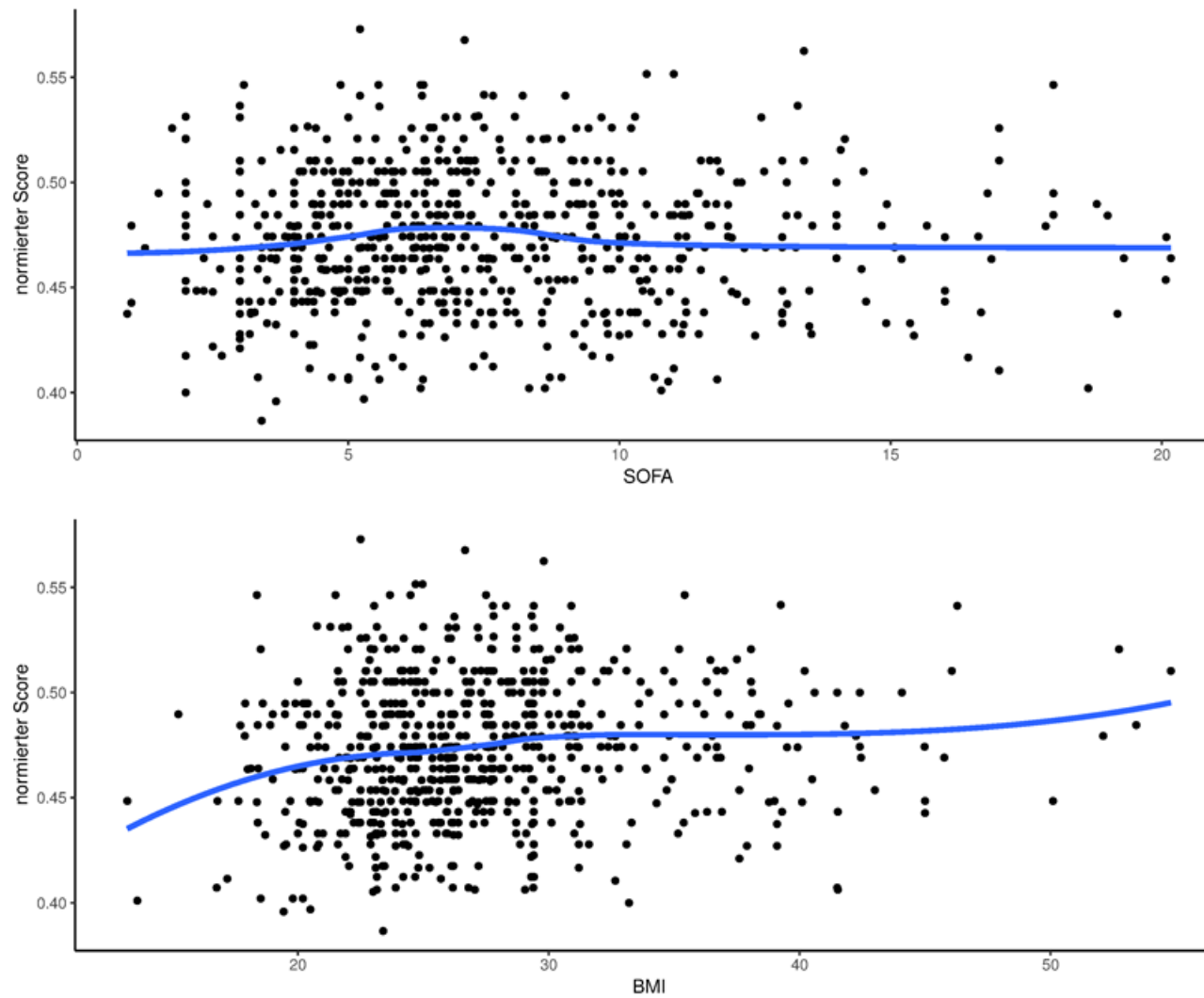


Abbildung 5-11: Scatterplots mit dem SOFA-Score und dem BMI auf der x-Achse und dem Patientenscore (normierte Anzahl der Risikoallele pro Patient) auf der y-Achse



Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen BMI-Risikoscores und den Sepsis Zielgrößen bzw. dem BMI gefunden werden. Die 95%-Konfidenzintervalle der BMI-Risikoscore Mittelwertsdifferenzen betrugen (-1,84 – 0,41) für die 28 Tage Mortalität sowie (-1,41 – 0,53) für die 90 Tage Mortalität. Die Korrelationskoeffizienten betrugen -0,02 (95%KI: -0,09 – 0,06) für den SOFA-Score und 0,12 (95%KI: 0,05 – 0,19) für den BMI.

### Vergleich der BMI-assozierten Varianten

Die Ergebnisse von Locke et al. (2015) wurden in Tabelle 5-7 den p-Werten aus der Analyse der 28 Tage Mortalität (additives Modell) gegenübergestellt. Bei den grau hinterlegten Feldern weisen die Effekte in die gleiche Richtung (d.h. Allele, die mit BMI-Erhöhung assoziiert sind, sind mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert), bei den weiß hinterlegten in unterschiedliche Richtungen. Den kleinsten p-Wert erreichte der SNP rs2176040 mit  $p = 0,03$  (Effekt weist in die gleiche Richtung). Beim Vergleich der Signalweganalysen konnten keine Übereinstimmungen festgestellt werden.

**Tabelle 5-7: Vergleich zwischen den berichteten BMI-Varianten aus Locke et al. (2015) mit den Ergebnissen der vorliegenden GWAS<sup>1</sup> (28 Tage Mortalität; additives Modell)**

SNP	Chromosom:Position	Sepsis GWAS - 28 Tage Mortalität		BMI GWAS (Locke et al., 2015)
		Effektallel/anderes Allel	p-Wert	p-Wert
rs977747	1:47684677	G/T	0,86	$2,18 \times 10^{-8}$
rs657452	1:49589847	G/A	0,32	$5,48 \times 10^{-13}$
rs11583200	1:50559820	T/C	0,64	$1,48 \times 10^{-8}$
rs3101336	1:72751185	C/T	0,30	$2,66 \times 10^{-26}$
rs12566985	1:75002193	A/G	0,10	$3,28 \times 10^{-15}$
rs12401738	1:78446761	A/G	0,33	$1,15 \times 10^{-10}$
rs11165643	1:96924097	T/C	0,58	$2,07 \times 10^{-12}$
rs17024393	1:110154688	C/T	0,65	$7,03 \times 10^{-14}$
rs543874	1:177889480	G/A	0,22	$2,62 \times 10^{-35}$
rs2820292	1:201784287	C/A	0,86	$1,83 \times 10^{-10}$
rs13021737	2:632348	G/A	0,24	$1,11 \times 10^{-50}$
rs10182181	2:25150296	G/A	0,54	$8,78 \times 10^{-24}$
rs11126666	2:26928811	A/G	0,48	$1,33 \times 10^{-9}$
rs1016287	2:59305625	C/T	0,43	$2,25 \times 10^{-11}$
rs11688816	2:63053048	A/G	0,71	$1,89 \times 10^{-8}$
rs2121279	2:143043285	T/C	0,16	$2,31 \times 10^{-8}$
rs1460676	2:164567689	C/T	0,67	$4,98 \times 10^{-8}$
rs1528435	2:181550962	T/C	0,34	$1,20 \times 10^{-8}$
rs17203016	2:208255518	G/A	0,70	$3,41 \times 10^{-8}$
rs7599312	2:213413231	A/G	0,41	$1,17 \times 10^{-10}$
rs492400	2:219349752	T/C	0,25	$6,78 \times 10^{-9}$

rs2176040	2:227092802	G/A	0,03	$9,99 \times 10^{-9}$
rs6804842	3:5106437	G/A	0,33	$2,48 \times 10^{-9}$
rs2365389	3:61236462	T/C	0,32	$1,63 \times 10^{-10}$
rs3849570	3:81792112	A/C	0,52	$2,60 \times 10^{-8}$
rs13078960	3:85807590	G/T	0,04	$1,74 \times 10^{-14}$
rs16851483	3:141275436	T/G	0,59	$3,55 \times 10^{-10}$
rs1516725	3:185824004	C/T	0,83	$1,89 \times 10^{-22}$
rs10938397	4:45182527	G/A	0,77	$3,21 \times 10^{-38}$
rs17001561 <sup>2</sup>	4:77096118	A/G	0,31	$7,76 \times 10^{-9}$
rs13107325	4:103188709	T/C	0,46	$1,83 \times 10^{-12}$
rs11727676	4:145659064	C/T	0,15	$2,55 \times 10^{-8}$
rs2112347	5:75015242	G/T	0,29	$6,19 \times 10^{-17}$
rs7715256	5:153537893	T/G	0,72	$8,85 \times 10^{-9}$
rs205262	6:34563164	G/A	0,04	$1,75 \times 10^{-10}$
rs2033529	6:40348653	G/A	0,51	$1,39 \times 10^{-8}$
rs2207139	6:50845490	G/A	0,23	$4,13 \times 10^{-29}$
rs9400239	6:108977663	C/T	0,68	$1,61 \times 10^{-8}$
rs9374842	6:120185665	T/C	0,88	$2,67 \times 10^{-8}$
rs13201877	6:137675541	G/A	0,17	$4,29 \times 10^{-8}$
rs13191362	6:163033350	G/A	0,04	$7,34 \times 10^{-9}$
rs1167827	7:75163169	G/A	0,75	$6,33 \times 10^{-10}$
rs2245368	7:76608143	T/C	0,75	$3,19 \times 10^{-8}$
rs9641123	7:93197732	C/G	0,14	$2,08 \times 10^{-10}$
rs6465468	7:95169514	T/G	0,93	$4,98 \times 10^{-8}$
rs17405819	8:76806584	C/T	0,95	$2,07 \times 10^{-11}$
rs16907751	8:81375457	T/C	0,66	$3,89 \times 10^{-8}$
rs2033732	8:85079709	C/T	0,78	$4,89 \times 10^{-8}$
rs4740619	9:15634326	C/T	0,08	$4,56 \times 10^{-9}$
rs10968576	9:28414339	G/A	0,11	$6,61 \times 10^{-14}$
rs6477694	9:111932342	T/C	0,82	$2,67 \times 10^{-8}$
rs1928295	9:120378483	C/T	0,35	$7,91 \times 10^{-10}$
rs10733682	9:129460914	G/A	0,08	$1,83 \times 10^{-8}$
rs7899106	10:87410904	G/A	0,11	$2,96 \times 10^{-8}$
rs17094222	10:102395440	C/T	0,22	$5,94 \times 10^{-11}$
rs11191560	10:104869038	C/T	0,38	$8,45 \times 10^{-9}$
rs7903146	10:114758349	T/C	0,18	$1,11 \times 10^{-11}$
rs4256980	11:8673939	G/C	0,07	$2,90 \times 10^{-11}$
rs11030104	11:27684517	G/A	0,51	$5,56 \times 10^{-28}$
rs2176598	11:43864278	C/T	0,38	$2,97 \times 10^{-8}$
rs3817334	11:47650993	T/C	0,24	$5,15 \times 10^{-17}$
rs12286929	11:115022404	G/A	0,26	$1,31 \times 10^{-12}$
rs7138803	12:50247468	A/G	0,18	$8,15 \times 10^{-24}$
rs11057405	12:122781897	A/G	0,59	$2,02 \times 10^{-8}$
rs9512699 <sup>3</sup>	13:28029896	A/G	0,98	$2,29 \times 10^{-10}$
rs12429545	13:54102206	A/G	0,80	$1,09 \times 10^{-12}$
rs9540493	13:66205704	G/A	0,57	$4,97 \times 10^{-8}$

rs1441264	13:79580919	A/G	0,20	$2,96 \times 10^{-8}$
rs10132280	14:25928179	A/C	0,97	$1,14 \times 10^{-11}$
rs12885454	14:29736838	A/C	0,85	$1,94 \times 10^{-10}$
rs11847697	14:30515112	T/C	0,20	$3,99 \times 10^{-9}$
rs7141420	14:79899454	T/C	0,17	$1,23 \times 10^{-14}$
rs3736485	15:51748610	G/A	0,89	$7,41 \times 10^{-9}$
rs16951275	15:68077168	C/T	0,96	$1,91 \times 10^{-17}$
rs7164727	15:73093991	T/C	0,47	$3,92 \times 10^{-9}$
rs758747	16:3627358	T/C	0,35	$7,47 \times 10^{-10}$
rs12446632	16:19935389	A/G	0,10	$1,48 \times 10^{-18}$
rs4788084 <sup>4</sup>	16:28539848	T/C	0,63	$1,92 \times 10^{-9}$
rs3888190	16:28889486	A/C	0,22	$3,14 \times 10^{-23}$
rs4787491	16:30015337	G/A	0,63	$2,70 \times 10^{-8}$
rs9925964	16:31129895	G/A	0,51	$8,11 \times 10^{-10}$
rs2080454	16:49062590	A/C	0,62	$8,60 \times 10^{-9}$
rs1558902	16:53803574	A/T	0,82	$7,51 \times 10^{-153}$
rs9914578	17:2005136	G/C	0,47	$2,07 \times 10^{-8}$
rs1000940	17:5283252	G/A	0,83	$1,28 \times 10^{-8}$
rs12940622	17:78615571	A/G	0,66	$2,49 \times 10^{-9}$
rs1808579	18:21104888	T/C	0,09	$4,17 \times 10^{-8}$
rs7239883	18:40147671	A/G	0,75	$1,51 \times 10^{-8}$
rs7243357	18:56883319	G/T	0,67	$3,86 \times 10^{-8}$
rs6567160	18:57829135	C/T	0,86	$3,93 \times 10^{-53}$
rs17724992	19:18454825	G/A	0,23	$3,42 \times 10^{-8}$
rs29941	19:34309532	G/A	0,91	$2,41 \times 10^{-8}$
rs2075650	19:45395619	G/A	0,19	$1,25 \times 10^{-8}$
rs2287019	19:46202172	T/C	0,90	$4,59 \times 10^{-18}$
rs3810291	19:47569003	A/G	0,24	$4,81 \times 10^{-15}$
rs6091540	20:51087862	T/C	0,33	$2,15 \times 10^{-11}$
rs2836754	21:40291740	C/T	0,31	$1,61 \times 10^{-8}$

<sup>1</sup>grau hinterlegte Varianten weisen in die gleiche Effektrichtung; <sup>2</sup>Proxy zu rs17001654; <sup>3</sup>Proxy zu rs12016871

<sup>4</sup>Proxy zu rs2650492

In Tabelle 5-8 werden die von Turcot et al. (2018) berichteten Varianten und die zugeordneten Gene der Exomgenotypisierung mit den vorliegenden GWAS-Ergebnissen der 28 Tage Mortalität (additives Modell) und den Ergebnissen der 28 Tage Mortalität in der Exomsequenzierung verglichen. In den GWAS-Ergebnissen lag die größte Übereinstimmung in der Variante rs61754230 mit  $p = 0,01$ . Bei den Ergebnissen der Exomsequenzierung erreichte das Gen *PRKAG1* mit  $p = 1,21 \times 10^{-3}$  den kleinsten p-Wert.

**Tabelle 5-8: Vergleich zwischen den exonischen BMI-Varianten aus Turcot et al. (2018) mit den Ergebnissen der vorliegenden GWAS<sup>1</sup> (28 Tage Mortalität; additives Modell) für dieselbe Variante und den Ergebnissen für der vorliegenden Exomsequenzierung (28 Tage Mortalität) für das zugeordnete Gen**

Variante SNP	Chromo- som:Position	BMI Exomgenotypisierung (Turcot et al., 2018)		Sepsis GWAS und Exomsequenzie- rung	
		zugeordnetes Gen <sup>1</sup>	p-Wert <sup>1</sup>	p-Wert Variante (28 Tage Morta- lität GWAS)	p-Wert Gen (28 Tage Mortalität Exomsequen- zierung)
rs141845046	1:154987705	<i>ZBTB7B</i>	$7,73 \times 10^{-18}$	-	0,87
rs1799805	7:100490797	<i>ACHE</i>	$2,82 \times 10^{-10}$	0,19	0,07
rs12236219	9:97062981	<i>ZNF169</i>	$8,78 \times 10^{-10}$	0,40	0,18
rs145878042	12:48143315	<i>RAPGEF3</i>	$1,56 \times 10^{-15}$	-	0,73
rs1126930	12:49399132	<i>PRKAG1</i>	$3,98 \times 10^{-12}$	0,34	$1,21 \times 10^{-3}$
rs61754230	12:72179446	<i>RAB21</i>	$1,33 \times 10^{-9}$	0,01	0,31
rs56214831	12:117977550	<i>KSR2</i>	$1,08 \times 10^{-8}$	0,20	0,66
rs34149579	12:123345509	<i>HIP1R</i>	$2,00 \times 10^{-14}$	0,25	0,04
rs62051555	16:72830539	<i>ZFHX3</i>	$4,01 \times 10^{-8}$	0,82	0,07
rs13447324	18:58039478	<i>MC4R</i>	$2,26 \times 10^{-10}$	-	0,61
rs45465594	19:3813906	<i>ZFR2</i>	$1,94 \times 10^{-7}$	0,10	0,32
rs139215588	19:46178020	<i>GIPR</i>	$1,25 \times 10^{-7}$	-	0,09
rs143430880	19:46180976	<i>GIPR</i>	$2,96 \times 10^{-8}$	-	0,09
rs6050446	20:25195509	<i>ENTPD6</i>	$2,40 \times 10^{-10}$	0,27	0,21

<sup>1</sup>Zuordnung und Ergebnisse nach Turcot et al. (2018)

## 6 Diskussion

Das primäre Ziel der Arbeit war es genetische Varianten, Gene und Signalwege zu identifizieren, die den prognostischen Verlauf (28 Tage Mortalität) einer Sepsis beeinflussen. Dazu wurden GWAS-Daten von 740 Patienten analysiert, die eine Sepsis gemäß den Sepsis-3 Definitionen erlitten (Singer et al. 2016). Die Auswertungen sind in Kapitel 6.1 dargestellt. Die Ergebnisse wurden mit Exomsequenzierungsdaten von 74 Sepsispatienten mit außergewöhnlichem Krankheitsverlauf validiert. Diese Exomdaten wurden in der zweiten Zielsetzung unabhängig ausgewertet (siehe Kapitel 6.2). Schließlich wurde ein umfangreicher Abgleich der generierten Ergebnisse mit der Literatur vorgenommen (Kapitel 6.3). Als drittes Ziel wurde der Versuch unternommen, das „Übergewichtsparadoxon“ auf Basis der oben beschriebenen Originaldaten näher zu beleuchten. Dazu wurden die von Locke et al. (2015) und Turcot et al. (2018) berichteten Varianten, deren Allele mit dem BMI korrelieren, bzw. die zugeordneten Gene in den vorliegenden, molekulargenetischen Sepsisdaten charakterisiert. Auswertungen hierzu sind in Kapitel 6.4 zu finden. Zum Schluss werden im Kapitel 6.5 Limitationen der Datengewinnung, der Verwendung von Methoden und der Vergleichbarkeit mit zukünftigen Forschungsarbeiten beleuchtet.

### 6.1 Auswertung der GWAS-Ergebnisse

Bei der Analyse der GWAS-Daten wurden im additiven Modell 243 Varianten ( $p \leq 1 \times 10^{-5}$ ) ermittelt, die mit der 28 Tage Mortalität assoziiert waren. Diese Varianten konnten 14 Genorten zugeordnet werden, wobei 9 Loci innerhalb der intronischen und exonischen Bereiche eines Gens lagen.

Das stärkste Assoziationsignal im Rahmen der Analyse der Hauptzielgröße 28 Tage Mortalität im additiven Modell wies die Variante rs117983287 in 9q21.2 innerhalb von *VPS13A* auf. Diese Region konnte sowohl im dominanten und heterozygoten Modell als auch bei der Nebenzielgröße SOFA-Score nachgewiesen werden. *VPS13A* spielt eine wichtige Rolle bei der Autophagie (Munoz-Braceras et al. 2015). Autophagie ist eine entscheidende Funktion im Immunsystem und steht deshalb auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wie z.B. Morbus Crohn, malignen Tumoren und Herzerkrankungen (Cuervo und Macian 2014; Schneider und Cuervo 2014). In der Literatur finden sich für die Region 9q21 vielfältige Assoziationen zu physischen Erkrankungen, Diabetes Mellitus Type 2 und einigen malignen Tu-

moren (An et al. 2012; Shimo et al. 2011). Innerhalb der assoziierten Region liegt auch das Gen *GNA14*. Es wurde als Gen des „G alpha signaling events“-Signalwegs in der Originalveröffentlichung zur Exomsequenzierungsstudie im Zusammenhang mit dem Sepsisverlauf der Sepsisgruppen A und B berichtet (Taudien et al. 2016). Seltene Allele der Exomvarianten des genannten Signalwegs waren in Taudien et al. (2016) mit tendenziell besseren Sepsisverläufen assoziiert.

Unter den Varianten mit einer MAF > 5% erreichte die intronische Variante rs2641697 des Gens *CRISPLD2* auf dem Chromosom 16q24.1 die beste Assoziation. In der Literatur werden sinkende Expressionswerte für *CRISPLD2* bei Patienten, die einen septischen Schock erlitten, gezeigt. Außerdem wird dort ein Zusammenhang mit Procalcitonin hergestellt, einem der am besten validierten Biomarker auf dem Feld der Sepsisforschung (Wang et al. 2013b).

Für die weiteren Topvarianten konnten in der Literatur keine Assoziationen zu den Themen Sepsis, Immunsystem und Infektionen gefunden werden. Innerhalb der „Gene Ontology“- und „Reactome“-Datenbanken konnten jedoch immunsystemassoziierte, signifikante Signalwege/Gensets ( $p \leq 1 \times 10^{-4}$ ) nachgewiesen werden.

Innerhalb des additiven Modells der 90 Tage Mortalität unterschritten 98 Varianten das Signifikanzniveau von  $p < 1 \times 10^{-5}$  und wurden zu sieben Regionen zusammengefasst. Die Topvariante liegt in der Region 7q11.23 in *GSAP*. *GSAP* wurde im Zusammenhang mit Alzheimer-Erkrankungen (He et al. 2010) berichtet, es konnte jedoch bislang kein Zusammenhang mit Infektionskrankheiten oder der Immunabwehr hergestellt werden. Es fanden sich jedoch Überlappungen zur GWAS des GIANT-Konsortiums von Locke et al. (2015). Die Autoren berichten von Assoziationen zu BMI-Variationen von Allelen einer Variante (rs7599312), die in der Region 2q34 im Gen *ERBB4* lokalisiert ist. In der vorliegenden Sepsis GWAS wurden Assoziationen zur 90 Tage Mortalität im additiven und dominanten Modell und einer Region in der Nähe von *ERBB4* detektiert. Außerdem gibt es zur 90 Tage Mortalität eine auffällige Region im Gen *EPHA7*, welches innerhalb einer anderen GWAS mit Hepatitis C assoziiert wurde (Lange et al. 2012).

Beim additiven Modell des SOFA-Scores wurden 142 Varianten ( $p \leq 1 \times 10^{-5}$ ) zu 14 Regionen zusammengefasst. Die beste Assoziation (rs9891852) ergab sich in der Region 17q25.1 und konnte mit einem p-Wert von  $1,85 \times 10^{-9}$  die Grenze für die genomweite Signifikanz unterschreiten. In der Nähe der Topvariante befinden sich die Gene *SLC39A11* und *SSTR2*. Beide

wurden mit verschiedenen malignen Tumoren assoziiert (Chornokur et al. 2015; Sun und Coy 2011). Zwischen der 28 Tage Mortalität und dem SOFA-Score gibt es Überschneidungen in der Topregion um *LINC00550*. Zu diesem Gen bestehen keine in der Literatur berichteten Assoziationen. Eine weitere assoziierte Region ist 3p25.3, welche das Gen *IRAK2* umfasst. Dieses ist ein wichtiger Bestandteil des „Toll-like Rezeptor“ (TLR)-Signalwegs, der stark mit der Immunantwort assoziiert ist (Ozinsky et al. 2000).

Zwischen den Zielgrößen 28 Tage Mortalität/SOFA-Score und der Zielgröße 90 Tage Mortalität konnten im Rahmen der angewendeten Methodik und Filter ansonsten keine Übereinstimmungen gefunden werden. Neben methodenbedingten Effekten ist hier auch eine inhaltliche Erklärung möglich, da die 28 Tage Mortalität und die mittleren SOFA-Scores eher die kurzfristigen Effekte abbilden, während die 90 Tage Mortalität eher mittelfristige Effekte abbildet. In beiden Zeitintervallen könnten unterschiedliche genetische Einflüsse bedeutsam sein.

## 6.2 Auswertung der Exomsequenzierungsergebnisse

Bei der Analyse zur 28 Tage Mortalität erreichten 32 Gene einen p-Wert  $< 1 \times 10^{-3}$ . Das Topgen ist *LOC644669* im Chromosom 18. Alle berichteten Gene weisen nach heutigem Kenntnisstand (Stand 04/2018) keine Assoziationen zu Infektionen oder der Immunantwort auf. Beim Ergebnisvergleich der Effekte auf die 28 Tage Mortalität zwischen den Sepsis GWAS- und Exomsequenzierungsdaten weisen *CRISPLD2* mit einem p-Wert von 0,003 und *VPS13A* mit einem p-Wert von 0,040 (Angaben aus den Exomdaten) die höchsten Übereinstimmungen auf. Damit ist in einer unabhängigen Kohorte ein Hinweis auf die Bedeutung dieser Regionen gegeben. Im Rahmen der angewendeten Methodik konnten in den Exomsequenzierungsdaten keine signifikant angereicherten Signalwege detektiert werden.

Als weitere Zielgröße wurde der Gruppenvergleich zwischen den Sepsisverläufen der Gruppen A und B gewählt. Dies geschah in Anlehnung an die Originalstudie (Taudien et al. 2016), die Unterschiede in *seltenen* Varianten zwischen Gruppen von Patienten mit extremen Sepsisverläufen untersucht. Es wurden 47 signifikante Gene gefunden. Die größte Assoziation besteht im Gen *TCEB3CL* auf Chromosom 18q21.1, welches unter anderem mit Hirntumoren assoziiert wurde (Hosking et al. 2011). Die gesamte Region des beschriebenen Chromosomenbandes ist sehr reichhaltig und es wurden in der Exomsequenzierungsanalyse auch Asso-

ziationen zu den Genen *TCEB3CL2*, *KATNAL2*, *TCEB3C*, *TCEB3B*, *HDHD2*, die sich in dieser Region befinden, gefunden.

Für das in der Exomsequenzierung assoziierte Gen *IL1R1* wird in der Literatur ein Zusammenhang zum Verlauf einer Sepsis beschrieben (Ma et al. 2002). Zu allen anderen Genen konnten keine Verbindungen zu den Themen Immunsystem, Infektionen und Sepsen gefunden werden. Die Signalwegsanalyse ergab auch für den Extremgruppenvergleich keine Hinweise auf signifikant angereicherte Signalwege. Zudem konnten unter der Einschränkung der angewendeten Methoden und Verarbeitungsschritte keine Übereinstimmungen innerhalb der Exomsequenzierungsdaten im Vergleich 28 Tage Mortalität vs. Extremgruppen beschrieben werden; gleiches gilt für die Topregionen im Vergleich der GWAS 28 Tage Mortalität mit der Analyse der Extremgruppen in den Exomdaten.

### **6.3 Auswertung des Literaturvergleichs zu sepsisrelevanten Signalwegen und GWAS-Ergebnissen**

Die Literaturrecherche zu sepsisassoziierten Signalwegen ergab 37 relevante Veröffentlichungen. Im Übersichtsartikel von Ma et al. (2015) wurden mikrobiologische Studien analysiert, in denen septische Patienten mit gesunden Patienten verglichen wurden. Dabei wurde ein Score erstellt, wie häufig KEGG-Signalwege mit Sepsis verknüpft wurden (positiv oder negativ). Signalwege, die sich auf Lysosomen und das Zytoskelett beziehen, wurden besonders häufig assoziiert. Es gibt aber auch Übereinstimmungen mit fünf Signalwegen, die in der vorliegenden Analyse mit *piano* assoziiert wurden. Die Signalwege „MAPK\_SIGNALING\_PATHWAY“, „FC\_GAMMA\_R\_MEDIATED\_PHAGOCYTOSIS“ und „FOCAL\_ADHESION“ bestehen alle aus Genen, die mit Zellprozessen in Verbindung gebracht werden und damit wichtige Bestandteile der Immunabwehr sind. Der „ENDOCYTOSIS“-Signalweg besteht aus Genen, die im Zusammenhang mit den zellulären Vorgängen der Zellmembran stehen. Der „PATHWAYS\_IN\_CANCER“-Signalweg besteht aus Genen, die mit verschiedenen malignen Tumoren assoziiert werden. Alle genannten Pathways sind hochregulierend. Bei den runterregulierenden Signalwegen wurde der „CELL\_ADHESION\_MOLECULES\_CAMS“-Signalweg assoziiert, der Moleküle beinhaltet, die mit der Zelladhäsion assoziiert sind und die somit eine Funktion in der Immunabwehr haben.



Die Literaturrecherche ergab außerdem, dass besonders häufig Signalwege in Verbindung mit dem Toll-like Rezeptor (TLR) als relevant für das Thema Sepsis identifiziert wurden (Vergleich Salomao et al. 2009, Lissauer et al. 2009), in dem auch *IRAK2* enthalten ist. Die Variante rs11465883, die im Gen *IRAK2* liegt, wurde im Rahmen der Sepsis GWAS für die Zielgröße SOFA-Score detektiert. In den in dieser Arbeit durchgeführten Signalwegsanalysen wurden ebenfalls Anreicherungen für Signalwege detektiert, die mit TLR in Verbindung stehen. Parnell et al. (2013) gingen in ihrer Betrachtung des TLR-Signalwegs noch einen Schritt weiter, indem sie diesen gezielt nach Genen untersuchten, bei denen ein Zusammenhang zwischen der Immunantwort und einer bestehenden Sepsis hergestellt werden kann. Als runterregulierendes Gen wurde anhand des Expressionswertes *HLA-DPA1* assoziiert. Dieses Gen liegt in der Region 6p21.32 für welche in dieser Arbeit Assoziationen zur 28 Tage Mortalität (additives, dominantes, heterozygotes Modell) beschrieben werden konnten.

Als weiteres Ergebnis des Vergleichs zwischen der *piano*-Analyse und der Literaturrecherche ergaben sich zwei Signalwege. Der erste basiert auf Protein C und wird häufig mit Sepsis assoziiert (Levi und van der Poll 2007). Der zweite ist der PI3K-Signalweg (Phosphoinositid-3-Kinasen), der in aktuellen Forschungsarbeiten zum Thema Sepsis immer größere Bedeutung gewinnt. Fan et al. (2017) konnten eine Runterregulierung des Gens *PI3K-γ* in sepsisinfizierten Mäusen beobachten. In Qiao et al. (2014) wurden Expressionsdaten von Sepsispatienten mit Kontrollen ohne Sepsis verglichen und Signalwegsanalysen durchgeführt. Die Gene des PI3K-AKT-Signalwegs waren überrepräsentiert.

In der Literatur finden sich aktuell zwei GWAS-Arbeiten (Rautanen et al. 2015; Srinivasan et al. 2017), die nicht auf pharmakogenetische Effekte in Sepsen (Man et al. 2013) abzielen. Aus Rautanen et al. (2015) konnten in der vorliegenden Arbeit keine der dort berichteten Topregionen – weder in der Sepsis GWAS noch in der Exomsequenzierung - bestätigt werden. Obwohl bei der vorliegenden und auch bei der Studie von Rautanen et al. (2015) die 28 Tage Mortalität als Zielgröße zugrunde lag, gab es zwischen den GWAS große Unterschiede, die fehlende Übereinstimmungen verursachen könnten. Bei Rautanen et al. wurde als Variantenfilter eine eher unübliche  $MAF < 2\%$  gewählt, wodurch die in dieser Arbeit berichtete seltenere GWAS-Topvariante in *VPS13A* ausgeschlossen wurde. Des Weiteren wurde in Rautanen et al. (2015) die Sepsisdefinition von 2001 angewendet (Levy et al. 2003), was zur Folge hat, dass dort auch weniger schwere Sepsisverläufe ohne Organschädigung berücksichtigt

wurden. Außerdem wurde das Geschlecht der Patienten in den Analysen von Rautanen et al. (2015) nicht als Kovariable einbezogen, obwohl sein Einfluss auf den Sepsisverlauf als gesichert gilt (Martin et al. 2003). Andererseits ist auch nicht auszuschließen, dass die *VPS13A* Ergebnisse der vorliegenden Arbeit falsch-positiv sind. Größere Stichproben sind dringend notwendig um mit einer größeren statistischen Power solidere Resultate zu liefern – ähnlich wie dies in Konsortien wie GIANT erfolgreich praktiziert wurde und wird. Für einen detaillierten Vergleich der vorliegenden Sepsis GWAS mit Rautanen et al. (2015) sei auch auf Scherag et al. (2016) und Schönebeck et al. (2015) verwiesen.

In der anderen publizierten GWAS-Studie zum Thema Sepsis (Srinivasan et al. 2017) wurden genetische Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit und ohne Sepsis exploriert. Es gibt somit prinzipielle Studiendesignunterschiede; Srinivasan et al. (2017) lehnen ihr Design an eine Fall-Kontroll Studie an, während in der vorliegenden Arbeit der Krankheitsverlauf von Sepsispatienten als Kohortenstudie untersucht wurde. Neben verschiedenen Zielgrößen wurden in Srinivasan et al. (2017) zudem andere, unklar definierte Kovariablen verwendet. Schließlich unterscheiden sich die Populationen der Frühgeborenen vs. Erwachsenen deutlich – gleiches gilt auch für die Sepsis. Neben einer vergleichsweise geringen Patientenzahl von  $n=351$  berichten Srinivasan et al. (2017) zudem eine ganze Reihe explorativer Subgruppenanalysen, die wiederum die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse erhöhen. So wurde bei der Untersuchung von Gram-positiven Spätsepsen ( $n=252$ ) Assoziationen einer Variante rs3844820 in *IRAK2* mit einem p-Wert von  $1,24 \times 10^{-6}$  mit dem Auftreten einer Sepsis beschrieben. Diese Variante wurde in den vorliegenden Daten nicht analysiert, da sie die Qualitätskriterien nicht erfüllte. Interessanterweise wurden jedoch für *IRAK2* in den vorliegenden GWAS-Daten ebenfalls Assoziationen zur Zielgröße SOFA-Score beobachtet (rs11465883 mit p-Wert =  $2,38 \times 10^{-6}$ ). Allerdings wurde dieser Zusammenhang schwächer, wenn man die Analyse auf die Subgruppe von 343 Patienten mit einer Gram-positiven Blutkultur beschränkte (rs11465883 mit p-Wert =  $2,25 \times 10^{-4}$ ,  $\beta = 1,39$ ).

#### **6.4 Auswertung der „Übergewichtsparadoxon“-Ergebnisse**

Um das „Übergewichtsparadoxon“ im Bezug auf vorhandenes Übergewicht und den Verlauf einer Sepsis zu erörtern, wurden die von Locke et al. (2015) berichteten 97 und die von Tur-

cot et al. (2018) berichteten 14 Varianten innerhalb der vorliegenden GWAS-Daten analysiert.

Die Varianten von Locke et al. (2015) zeigten beim Vergleich auf Variantenebene nur geringe Übereinstimmungen (kleinster, unkorrigierter p-Wert = 0,03 bei rs2176040). Neben diesem Vergleich wurde für jeden Patienten ein BMI-Risikoscore gebildet um die polygenetische Prädisposition für einen erhöhten BMI abzubilden. Anschließend wurden Korrelationen zwischen dem individuellen BMI-Risikoscore und dem beobachteten BMI sowie mit den Zielgrößen der GWAS (28 und 90 Tage Mortalität sowie dem SOFA-Score, gemittelt 14 Tage nach Eintritt auf die Intensivstation) ermittelt. Patienten mit einem höheren BMI wiesen auch tendenziell einen höheren Risikoscore auf, wobei dieser Trend nicht gegen zufällige Schwankungen abgrenzbar war. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist eine zu geringe statistische Power des Datensatzes. Die an einer Sepsis verstorbenen Patienten (sowohl bei der 28- als auch bei der 90 Tage Mortalität) wiesen ebenfalls einen leicht erhöhten BMI-Risikoscore im Vergleich zu den überlebenden Patienten auf; auch hierbei war eine Abgrenzung gegen zufällige Schwankungen nicht nachweisbar.

Bei dem Vergleich der 14 BMI assoziierten Exomvarianten (Turcot et al. 2018) mit den GWAS-Ergebnissen der 28 Tage Mortalität (additives Modell) konnten keine Hinweise auf starke Übereinstimmungen festgestellt werden (kleinster, unkorrigierter p-Wert = 0,01 in rs61754230). Beim Vergleich der von Turcot et al. (2018) zu den Varianten zugeordneten Genen mit den Genen der Sepsisexomsequenzierung ergab sich die größte Übereinstimmung für das Gen *PRKAG1* mit  $p = 1,21 \times 10^{-3}$ . *PRKAG1* steht im Zusammenhang mit dem Auftreten von Diabetes (Jablonski et al. 2010).

Um bessere Analysen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Sepsis und Übergewicht machen zu können, sollten größere Kohorten an Sepsispatienten untersucht werden, die zudem gut bezüglich ihrer Gewichtsentwicklung vor und nach Intensivaufenthalt charakterisiert werden sollten. Eine weitere Möglichkeit wäre die Untersuchung von Extremgruppen in denen z.B. Sepsispatienten mit Übergewicht mit Sepsispatienten mit Normal- oder Untergewicht verglichen werden. In diesem Fall könnten auch kleinere Stichproben genutzt werden (Pütter et al. 2011), um die Hypothese zu untersuchen, ob die Sepsissterblichkeit bei übergewichtigen Patienten im Vergleich zu normal-/untergewichtigen Patienten wirklich niedriger ist. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass der BMI auch stark von Vorerkrankungen ab-

hängt, die in zukünftigen Studien ebenfalls besser berücksichtigt werden sollten. Ein aktuelles Beispiel findet sich in Prescott und Chang (2018). Des Weiteren könnten andere Gewichtsindizes als der BMI genutzt werden (z.B. Taillen-Hüftumfang-Verhältnis), für die bessere Assoziationen zur Sterblichkeit berichtet wurden (Rost et al. 2018).

## **6.5 Limitationen der Ergebnisse**

Eine der Haupteinschränkungen der vorliegenden Arbeit ist die eher geringe Stichprobengröße sowohl in den GWAS- als auch in den Exomsequenzierungsanalysen. Eine Validierung der beobachteten Ergebnisse in adäquaten, größeren Kohorten ist daher wünschenswert.

Als Zielgrößen der GWAS-Analyse wurden in der vorliegenden Arbeit die 28-, 90 Tage Mortalität und der SOFA-Score (gemittelt über 14 Tage ab Beginn des Aufenthalts auf der Intensivstation) verwendet, wobei die Analysen jeweils für die Kovariablen Alter, Geschlecht und die ersten drei aus den GWAS-Daten ermittelten genetischen Hauptkomponenten adjustiert wurden. Die Wahl der Zielgrößen geschah unter dem Aspekt der häufigen Verwendung und daraus entstehender guter Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Einschränkend ist anzumerken, dass Gesamtmortalitäten zwar einfach zu erheben sind, aber den Nachteil haben, dass sich oft nicht sagen lässt, woran der Patient verstorben ist. Außerdem stellen Mortalitätsangaben einen Status zu einem bestimmten Zeitpunkt dar. Ereigniszeitanalysen unter Verwendung von Cox-Regressionsmodellen wären hier eine Alternative, die jedoch einen leicht höheren Dokumentationsaufwand erfordern. In einigen Studien (z.B. Man et al. 2013) wird als weitere Kovariable für den individuellen APACHE II-Score adjustiert. Hierauf wurde in der vorliegenden Analyse verzichtet, da der APACHE II-Score ein allgemeines Maß für die Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten einer Intensivstation ist und somit einen starken Einfluss auf die Zielgrößen hat. Es wurde erwartet, dass in diesem Fall mögliche Assoziationen genetischer Einflüsse sowohl zum APACHE II-Score als auch zu den Zielgrößen beobachtbar sind, die durch die Adjustierung überkorrigiert würden. Eine Prüfung des Einflusses des APACHE II-Score fand daher als Sensitivitätsanalyse für die Hauptzielgröße 28 Tage Mortalität im additiven Modell statt. Die Ergebnisse mit und ohne Adjustierung für APACHE II-Score unterschieden sich nicht wesentlich. Ein weiterer kritischer Aspekt ist die Verwendung der Therapiestudien VISEP und MAXSEP im Rahmen dieser Arbeit. Denkbar ist ein möglicher Einfluss der Therapien auf die Zielgrößen, der zudem in Abhängigkeit von be-

stimmten Genotypen variieren könnte. Obwohl in den Therapiestudien kein Therapieeffekt nachgewiesen werden konnte (Brunkhorst et al. 2008; Brunkhorst et al. 2012), führten wir hierzu in begrenztem Umfang weitere Sensitivitätsanalysen durch. Die Ergebnisse der Topvarianten im additiven Modell für die 28 Tage Mortalität waren auch bei Einbeziehung der Therapiearme als Kovariaten im Wesentlichen unverändert. Wichtige Kovariablen sind zudem Komorbiditäten, die in den beschriebenen Analysen nicht abgebildet wurden. Selbstverständlich haben Vor- und Begleiterkrankungen einen großen Einfluss auf die Sterblichkeit, ihre individuelle Integration in die Berechnungen gestaltet sich jedoch als sehr schwierig. Es müssten sowohl die verschiedenen Vor- und Begleiterkrankungen adäquat dokumentiert sein; zudem müsste auch ihr Zusammenspiel untereinander analysiert werden. Für einen zusätzlichen Nachweis sepsisspezifischer Effekte im Verlauf müssten wesentlich größere Kohorten analysiert werden. Als kumulative Surrogatvariable der Komorbiditäten wird oft der „Charlson Comorbidity Index“ (Charlson et al. 1987), der 19 Krankheitsbilder umfasst, verwendet. Da der Index zum einen nicht verfügbar war und da sich für seine Verwendung ähnliche Problem ergeben wie für den APACHE II-Score, wurde im Rahmen dieser Arbeit auf eine detailliertere Betrachtung von Komorbiditäten verzichtet.

Alle Varianten, die in den Analysen einen p-Wert von  $1 \times 10^{-5}$  („suggestive evidence for an association“) unterschritten, wurden in dieser Arbeit zusätzlich zu Regionen zusammengefasst. Die Regionsbildung geschah unter den Aspekten der übersichtlicheren Darstellung sowie zum Ausschluss einzelner Signale, von welchen angenommen werden kann, dass sie oft Artefakte sind. Es wurden feste Regionsgrößen von  $\pm 500\text{kBp}$  um die Topvariante aufgrund der einfachen Berechnung und Reproduzierbarkeit gewählt. Eine variable Anpassung der Regionen wäre jedoch in Bereichen mit hohem Genaufkommen (z.B. 9q21.2) sinnvoll, da so weitere assoziierte Gene gefunden werden können.

Den Topvarianten wurden mit Hilfe der UCSC Bioinformatics Datenbank Gene zugeordnet. Lag die Variante nicht innerhalb eines Gens, wurde das nächstgelegene Gen („up“- und „downstream“) zugeordnet. Denkbar wäre auch eine funktionsbezogene Genzuordnung, wie sie z.B. in Locke et al. (2015) unter Verwendung multipler Software (z.B. DEPICT; Pers et al. 2015) genutzt wurde. Der Funktionsbezug ist allerdings programmabhängig, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Die Zuordnung der nächstgelegenen Gene lässt sich für andere Studien unter Nutzung der gleichen Karte leichter reproduzieren.

Die Analyse der Signalwege wurde mit dem Bioconductor R-Paket `piano` durchgeführt. Durch die Nutzung des „Gene Set Enrichment Analyse“-Tools wird eine Vielzahl an Signalwegen und Gensets berechnet, unter anderem auch sehr gebräuchliche wie z.B. jene der KEGG-Datenbank. Durch die große Anzahl an Programmen zur Analyse von Signalwegen ist eine Vergleichbarkeit zwischen Studien allerdings schwer durchführbar. Es können zwar Ähnlichkeiten zwischen berichteten assoziierten Signalwegen festgestellt werden, ein quantitativer Vergleich ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen Berechnungsvorschriften nicht sinnvoll. Bei der ersten `piano`-Analyse (Ergebnisse werden in der Arbeit nicht berichtet) war die UCSC-Datenbank auf dem Stand von 2015. Die Berechnungen wurden wiederholt, diesmal mit dem Datenbankstand von 2017. In diesem Zeitraum hat sich die Anzahl der Signalwege/Gensets um 7000 erhöht und viele der Signalwege von 2015 waren 2017 nicht mehr vorhanden oder stark verändert. An diesem Beispiel ist zu sehen, dass selbst bei der Nutzung des gleichen Programms eine Vergleichbarkeit zu späteren Publikationen schwierig ist. Für eine Validierung der genomweiten Sepsisdaten wäre dennoch die Nutzung von `piano` in zukünftigen Arbeiten sinnvoll (UCSC Bioinformatics Datenbank: Stand 2017).

Die Datengewinnung der Exomsequenzierung erfolgte innerhalb von klinisch definierten Extremgruppen in zwei verschiedenen Zentren. Um die gewonnenen Erkenntnisse des Extremgruppenvergleichs zu optimieren, sollten die Ein- und Ausschlusskriterien noch genauer definiert werden. Problematisch ist hierbei insbesondere, dass für die griechischen und deutschen Patienten keine übereinstimmenden Kriterien genutzt wurden. Eine Zusammenfassung der Nationalitäten ist aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch zwingend notwendig. Der in Taudien et al. (2016) gewählte Ansatz, dass vor allem seltene Varianten in extremen Verläufen einer Sepsis auftreten, sollte in größer angelegten Studien validiert werden.

## 7 Schlussfolgerung und Ausblick

Das primäre Ziel der Arbeit war es, genetische Varianten, die einen Einfluss auf den Verlauf einer Sepsis haben, zu identifizieren. Dazu wurden genomweite Daten von 740 Patienten bezüglich ihrer 28-, 90 Tage Mortalität und des SOFA-Scores (gemittelt über 14 Tage nach Eintritt auf die Intensivstation) untersucht (Scherag et al. 2016). Das beste Ergebnis für die 28 Tage Mortalität in der Region 9q21.2 bildete sich auch im SOFA-Score ab. Zudem konnte das Ergebnis mit Hilfe der unabhängigen Daten der Exomsequenzierungsstudie unterstützt werden. Anhaltspunkte auf die Wichtigkeit der Region für die Autophagie finden sich auch in aktueller Literatur (Munoz-Braceras et al. 2015). Des Weiteren wurden Varianten in *CRISPLD2* detektiert, welches sinkende Expressionswerte in Patienten mit septischem Schock zeigte (Wang et al. 2013b). Die Regionen sollten daher eine Kandidatenrolle in zukünftigen Omic-Studien spielen. Allerdings zeigen beide Regionen keine klaren Übereinstimmungen zu den bisher veröffentlichten GWAS zum Thema Sepsis (Rautanen et al. 2015; Srinivasan et al. 2017). Dies kann jedoch an verschiedenen Faktoren wie z.B. der Patientencharakteristik, der Art der Zielgrößen, der Wahl der Kovariablen sowie unterschiedlich genutzten Definitionen des Begriffs Sepsis liegen. Alle bisherigen GWAS-Veröffentlichungen – inklusive der eigenen (Scherag et al. 2016) – analysierten zudem nur relativ kleine Patientenstichproben. Neben einer Validierung der hier berichteten Ergebnisse in größeren Stichproben erscheinen auch größer angelegte Metaanalysen der existierenden GWAS sinnvoll.

Als zweites Ziel der Arbeit wurden Daten einer Exomsequenzierungsstudie analysiert. In dieser Studie konnten die GWAS-Kandidatenregionen um *CRISPLD2* und *VPS13A* bestätigt werden. Außerdem gab es zu dem im Extremgruppenvergleich identifizierten Gen *IL1R1* eine unabhängige Studie, die einen Zusammenhang zwischen *IL1R1* und dem Verlauf von Sepsen berichtet (Ma et al. 2002).

Im Rahmen der für den genomweiten und Exomdatensatz durchgeführten Signalwegsanalysen konnten die Signalwege TLR, Protein C, PI3K assoziiert und mit Literatur bestätigt werden. Der TLR-Signalweg steht stark mit dem Immunsystem in Verbindung (Ozinsky et al. 2000); der Protein C- und PI3K-Signalweg sind mit Sepsis assoziiert (Levi und van der Poll 2007; Qiao et al. 2014).

Als drittes Ziel der Arbeit sollte auf Basis der molekulargenetischen Daten der Sepsispatienten das „Übergewichtsparadoxon“ näher beleuchtet werden. Im Rahmen der Arbeit war le-

diglich die erwartete Anreicherung von BMI-Risikoallelen auch bei Sepsispatienten mit höherem BMI beobachtbar.

Die Untersuchung von genetischen Einflüssen auf den Verlauf einer Sepsis ist komplex, da eine Sepsis eine Vielzahl von Ursachen haben kann, die zudem sehr unterschiedlich behandelt werden können. Diese Heterogenität spiegelt sich zum Teil auch in Studiendesigns und Analyseansätzen wieder. Diese Arbeit beschäftigte sich mit molekulargenetischen, exom- und genomweiten Daten, die in kontrollierten Patientenstudien erhoben wurden. Sie liefert wichtige Erkenntnisse zu Regionen, die in Verbindung mit Sepsisverläufen stehen können. Die Validierung und funktionelle Charakterisierung der hier beschriebenen genetischen Assoziationen ist eine Aufgabe zukünftiger Studien.



## 8 Anhang

### Literaturverzeichnis

Abdullah A, Peeters A, Courten M de, Stoelwinder J. 2010. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 89(3):309–319.

Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Gibbs RA, Hurles ME, McVean GA. 2010. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*, 467(7319):1061–1073.

Ahima RS und Lazar MA. 2013. Physiology. The health risk of obesity--better metrics imperative. *Science (New York, N.Y.)*, 341(6148):856–858.

An CH, Kim YR, Kim HS, Kim SS, Yoo NJ, Lee SH. 2012. Frameshift mutations of vacuolar protein sorting genes in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability. *Human pathology*, 43(1):40–47.

Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, Khedr MK, Feinstein D, Parrillo JE, Wood KE, Keenan SP, Zanotti S, Martinka G, Kumar A, Kumar A. 2013. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Critical care*, 17(R72).

Austin MA, Beaty TH, Dotson WD, Edwards K, Fullerton SM, Gwinn M, Khoury MJ, McKnight B, Ottman R, Psaty BM, Schwartz SM, Stanford JL, Thornton TA. 2013. *Genetic epidemiology - Methods and applications*. Tarxien: Gutenberg Press Ltd.

Bickeböller H und Fischer C. 2007. *Einführung in die genetische Epidemiologie (Statistik und ihre Anwendungen)*. Berlin: Springer.

Bone RC. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *CHEST Journal*, 101(6):1644–1655.

Brunkhorst FM. 2006. Epidemiologie, Ökonomie und Praxis - Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 41(1):43–44.

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gründling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. 2008. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *The New England journal of medicine*, 358(2):125–139.

Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludwig K, Putensen C, Nierhaus A, Jaschinski U, Meier-Hellmann A, Weyland A, Gründling M, Moerer O, Riessen R, Seibel A, Ragaller M, Büchler MW, John S, Bach F, Spies C, Reill L, Fritz H, Kiehntopf M, Kuhnt E, Bogatsch H, Engel C, Loeffler M, Kollef MH, Reinhart K, Welte T. 2012. Effect of Empirical Treatment With Moxifloxacin and Meropenem vs Meropenem on Sepsis-Related Organ Dysfunction in Patients With Severe Sepsis. *Journal of the American Medical Association*, 307(22):2390–2399.

Brunkhorst FM und Scherag A. 2014. Sinkende Sepsissterblichkeit: Zu schön, um wahr zu sein? *INTENSIV-NEWS*, 18(4):2–5.

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Hrsg. 2008. Erkennen – Bewerten – Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland.

Burniat W, Cole TJ, Lissau I, Poskitt EM, Hrsg. 2006. Child and adolescent obesity - Causes and consequences, prevention and management. Cambridge: Cambridge University Press.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. *Journal of chronic diseases*, 40(5):373–383.

Chornokur G, Lin H-Y, Tyrer JP, Lawrenson K, Dennis J, Amankwah EK, Qu X, Tsai Y-Y, Jim HSL, Chen Z, Chen AY, Permut-Wey J, Aben KKH, Anton-Culver H, Antonenkova N, Bruinsma F, Bandera EV, Bean YT, Beckmann MW, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bunker CH, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Chang-Claude J, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, Du Bois A, Despierre E, Dicks E, Doherty JA, Dörk T, Dürst M, Easton DF, Eccles DM, Edwards RP, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao Y-T, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goodman MT, Gronwald J, Harrington P, Harter P, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MAT, Hillemanns P, Hogdall CK, Hogdall E, Hosono S, Jakubowska A, Jensen A, Ji B-T, Karlan BY, Kelemen LE, Kellar M, Kiemeny LA, Krakstad C, Kjaer SK, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lim BK, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Mas-

suger LFAG, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, McNeish I, Menon U, Milne RL, Modugno F, Moysich KB, Ness RB, Nevanlinna H, Eilber U, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Orsulic S, Weber RP, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Pike MC, Poole EM, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schernhammer E, Schwaab I, Shu X-O, Shvetsov YB, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey MC, Spiewankiewicz B, Sucheston L, Teo S-H, Terry KL, Thompson PJ, Thomsen L, Tangen IL, Tworoger SS, van Altena AM, Vierkant RA, Vergote I, Walsh CS, Wang-Gohrke S, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Wu AH, Wu X, Woo Y-L, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Hasmad HN, Berchuck A, Iversen ES, Schildkraut JM, Ramus SJ, Goode EL, Monteiro ANA, Gayther SA, Narod SA, Pharoah PDP, Sellers TA, Phelan CM. 2015. Common Genetic Variation In Cellular Transport Genes and Epithelial Ovarian Cancer (EOC) Risk. *PloS one*, 10(6):e0128106.

Clarke GM, Anderson CA, Pettersson FH, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. 2011. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. *Nature protocols*, 6(2):121–133.

Cohen J, Vincent J-L, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, Jaton K, Giulieri S, Delaloye J, Opal S, Tracey K, van der Poll T, Pelfrene E. 2015. Sepsis: A roadmap for future research. *The Lancet. Infectious diseases*, 15(5):581–614.

Contopoulos-Ioannidis DG, O'Brien TR, Goedert JJ, Rosenberg PS, Ioannidis JPA. 2003. Effect of CCR5-delta32 heterozygosity on the risk of perinatal HIV-1 infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 32(1):70–76.

Cuervo AM und Macian F. 2014. Autophagy and the immune function in aging. *Current opinion in immunology*, 29:97–104.

DePristo MA, Banks E, Poplin R, Garimella KV, Maguire JR, Hartl C, Philippakis AA, del Angel G, Rivas MA, Hanna M, McKenna A, Fennell TJ, Kernytsky AM, Sivachenko AY, Cibulskis K, Gabriel SB, Altshuler D, Daly MJ. 2011. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nature genetics*, 43(5):491–498.

Emerging Risk Factors Collaboration. 2011. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease. *The Lancet*, 377(9771):1085–1095.

- Fan T-T, Feng X-Y, Yang Y-Z, Gao F, Liu Q. 2017. Downregulation of PI3K- $\gamma$  in a mouse model of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Cytokine*, 96:208–216.
- Feuk L, Carson AR, Scherer SW. 2006. Structural variation in the human genome. *Nature reviews. Genetics*, 7(2):85–97.
- Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. 2016. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*, 113(10):159–166.
- Folger O, Jerby L, Frezza C, Gottlieb E, Ruppin E, Shlomi T. 2011. Predicting selective drug targets in cancer through metabolic networks. *Molecular Systems Biology*, 7(1):517.
- Freitas FGR, Salomão R, Tereran N, Mazza BF, Assunção M, Jackiu M, Fernandes H, Machado FR. 2008. The impact of duration of organ dysfunction on the outcome of patients with severe sepsis and septic shock. *Clinics*, 63(4).
- García-Campos MA, Espinal-Enríquez J, Hernández-Lemus E. 2015. Pathway Analysis. *Frontiers in physiology*, 6:383.
- Goeman JJ und Bühlmann P. 2007. Analyzing gene expression data in terms of gene sets. *Bioinformatics*, 23(8):980–987.
- Halle M. 2011. Das Übergewichtsparadoxon. Adipositas als prognostisch günstiger Faktor bei koronarer Herzerkrankung. *Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*, 5(2):63–67.
- Hardy J und Singleton A. 2009. Genomewide association studies and human disease. *The New England journal of medicine*, 360(17):1759–1768.
- He G, Luo W, Li P, Remmers C, Netzer WJ, Hendrick J, Bettayeb K, Flajolet M, Gorelick F, Wennogle LP, Greengard P. 2010. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Nature*, 467(7311):95–98.
- Hebebrand J, Dabrock P, Lingenfelder M, Mand E, Rief W, Voit W. 2004. Ist Adipositas eine Krankheit? *Deutsches Ärzteblatt*, 101(37):2468–2474.
- Hebebrand J, Hinney A, Knoll N, Volckmar A-L, Scherag A. 2013. Molecular genetic aspects of weight regulation. *Deutsches Ärzteblatt*, 110(19):338–344.

Hosking FJ, Feldman D, Bruchim R, Olver B, Lloyd A, Vijayakrishnan J, Flint-Richter P, Broderick P, Houlston RS, Sadetzki S. 2011. Search for inherited susceptibility to radiation-associated meningioma by genomewide SNP linkage disequilibrium mapping. *British journal of cancer*, 104(6):1049–1054.

Howie BN, Donnelly P, Marchini J. 2009. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. *PLoS genetics*, 5(6):e1000529.

International Human Genome Sequencing Consortium. 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 431(7011):931–945.

Iwashyna TJ und Angus DC. 2014. Declining case fatality rates for severe sepsis: good data bring good news with ambiguous implications. *JAMA*, 311(13):1295–1297.

Jablonski KA, McAteer JB, Bakker PIW de, Franks PW, Pollin TI, Hanson RL, Saxena R, Fowler S, Shuldiner AR, Knowler WC, Altshuler D, Florez JC. 2010. Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. *Diabetes*, 59(10):2672–2681.

Johnson AD, Handsaker RE, Pulit SL, Nizzari MM, O'Donnell CJ, Bakker PIW de. 2008. SNAP. *Bioinformatics*, 24(24):2938–2939.

Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. 2014. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*, 311(13):1308–1316.

Khosla T und Lowe CR. 1967. Indices of Obesity derived from Body Weight and Height. *British Journal of Preventive & Social Medicine*, 21(3):122–128.

Kiezun A, Garimella K, Do R, Stitzel NO, Neale BM, McLaren PJ, Gupta N, Sklar P, Sullivan PF, Moran JL, Hultman CM, Lichtenstein P, Magnusson P, Lehner T, Shugart YY, Price AL, Bakker PIW de, Purcell SM, Sunyaev SR. 2012. Exome sequencing and the genetic basis of complex traits. *Nature genetics*, 44(6):623–630.

Knoll KP und Hauner H. 2008. Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland - Eine aktuelle Krankheitskostenstudie. *Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*, 2(4):204–210.

Kromeyer-Hauschild K, Moss A, Wabitsch M. 2015. Referenzwerte für den Body-Mass-Index für Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Deutschland. Anpassung der AGA-BMI-Referenz im Altersbereich von 15 bis 18 Jahren. *Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*, 9(3):123–127.

Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, Jimenez E, Mohan A, Khan RA, Whittle J, Jacobs E, Nanchal R. 2011. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*, 140(5):1223–1231.

Kuperman EF, Showalter JW, Lehman EB, Leib AE, Kraschnewski JL. 2013. The impact of obesity on sepsis mortality: a retrospective review. *BMC Infectious Diseases*, 377(13).

Lange CM, Kutalik Z, Morikawa K, Bibert S, Cerny A, Dollenmaier G, Dufour J-F, Gerlach TJ, Heim MH, Malinverni R, Müllhaupt B, Negro F, Moradpour D, Bochud P-Y. 2012. Serum ferritin levels are associated with a distinct phenotype of chronic hepatitis C poorly responding to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55(4):1038–1047.

Lange LA, Hu Y, Zhang H, Xue C, Schmidt EM, Tang Z-Z, Bizon C, Lange EM, Smith JD, Turner EH, Jun G, Kang HM, Peloso G, Auer P, Li K-P, Flannick J, Zhang J, Fuchsberger C, Gaulton K, Lindgren C, Locke A, Manning A, Sim X, Rivas MA, Holmen OL, Gottesman O, Lu Y, Ruderfer D, Stahl EA, Duan Q, Li Y, Durda P, Jiao S, Isaacs A, Hofman A, Bis JC, Correa A, Griswold ME, Jakobsdottir J, Smith AV, Schreiner PJ, Feitosa MF, Zhang Q, Huffman JE, Crosby J, Wassel CL, Do R, Franceschini N, Martin LW, Robinson JG, Assimes TL, Crosslin DR, Rosenthal EA, Tsai M, Rieder MJ, Farlow DN, Folsom AR, Lumley T, Fox ER, Carlson CS, Peters U, Jackson RD, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Levy D, Rotter JI, Taylor HA, Gudnason V, Siscovick DS, Fornage M, Borecki IB, Hayward C, Rudan I, Chen YE, Bottinger EP, Loos RJF, Sætrom P, Hveem K, Boehnke M, Groop L, McCarthy M, Meitinger T, Ballantyne CM, Gabriel SB, O'Donnell CJ, Post WS, North KE, Reiner AP, Boerwinkle E, Psaty BM, Altshuler D, Kathiresan S, Lin D-Y, Jarvik GP, Cupples LA, Kooperberg C, Wilson JG, Nickerson DA, Abecasis GR, Rich SS, Tracy RP, Willer CJ. 2014. Whole-exome sequencing identifies rare and low-frequency coding variants associated with LDL cholesterol. *American journal of human genetics*, 94(2):233–245.

Laughton GE, Buchholz AC, Martin Ginis KA, Goy RE. 2009. Lowering body mass index cutoffs better identifies obese persons with spinal cord injury. *Spinal cord*, 47(10):757–762.

Lee S, Emond MJ, Bamshad MJ, Barnes KC, Rieder MJ, Nickerson DA, Christiani DC, Wurfel MM, Lin X. 2012. Optimal unified approach for rare-variant association testing with application to small-sample case-control whole-exome sequencing studies. *American journal of human genetics*, 91(2):224–237.

Levi M und van der Poll T. 2007. Recombinant human activated protein C. *Critical care (London, England)*, 11 Suppl 5:S3.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G. 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive care medicine*, 29(4):530–538.

Lissauer ME, Johnson SB, Bochicchio GV, Feild CJ, Cross AS, Hasday JD, Whiteford CC, Nussbaumer WA, Towns M, Scalea TM. 2009. Differential expression of toll-like receptor genes: sepsis compared with sterile inflammation 1 day before sepsis diagnosis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 31(3):238–244.

Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, Powell C, Vedantam S, Buchkovich ML, Yang J, Croteau-Chonka DC, Esko T, Fall T, Ferreira T, Gustafsson S, Kutalik Z, Luan J, Mägi R, Randall JC, Winkler TW, Wood AR, Workalemahu T, Faul JD, Smith JH, Zhao JH, Zhao W, Chen J, Fehrmann R, Hedman ÅK, Karjalainen J, Schmidt EM, Absher D, Amin N, Anderson D, Beekman M, Bolton JL, Bragg-Gresham JL, Buyske S, Demirkan A, Deng G, Ehret GB, Feenstra B, Feitosa MF, Fischer K, Goel A, Gong J, Jackson AU, Kanoni S, Kleber ME, Kristiansson K, Lim U, Lotay V, Mangino M, Mateo Leach I, Medina-Gomez C, Medland SE, Nalls MA, Palmer CD, Pasko D, Pechlivanis S, Peters MJ, Prokopenko I, Shungin D, Stančáková A, Strawbridge RJ, Sung YJ, Tanaka T, Teumer A, Trompet S, van der Laan, Sander W., van Setten J, Van Vliet-Ostaptchouk, Jana V., Wang Z, Yengo L, Zhang W, Isaacs A, Albrecht E, Ärnlöv J, Arscott GM, Attwood AP, Bandinelli S, Barrett A, Bas IN, Bellis C, Bennett AJ, Berne C, Blagieva R, Blüher M, Böhringer S, Bonnycastle LL, Böttcher Y, Boyd HA, Bruinenberg M, Caspersen IH, Clarke R, Daw EW, de Craen, Anton JM., Delgado G, Denny JC, Dimitriou M, Doney AS, Eklund N, Estrada K, Eury E, Folkersen L, Fraser RM, Garcia ME, Geller F, Giedraitis V, Gigante B, Go AS, Golay A, Goodal AH, Gordon SD, Gorski M, Grabe H-J, Grallert H, Grammer TB, Gräßler J, Grönberg H, Groves CJ, Gusto G, Haessler J, Hall P, Haller T, Hallmans G, Hartman CA, Hassinen M, Hayward C, Heard-Costa NL, Helmer Q, Hengstenberg C, Holmen O,

Hottenga J-J, James AL, Jeff JM, Johansson Å, Jolly J, Juliusdottir T, Kho AN, Kinnunen L, Koenig W, Koskenvuo M, Kratzer W, Laitinen J, Lamina C, Leander K, Lee NR, Lichtner P, Lind L, Lindström J, Sin Lo K, Lobbens S, Lorbeer R, Lu Y, Mach F, Magnusson PK, Mahajan A, McArdle WL, McLachlan S, Menni C, Merger S, Mihailov E, Milani L, Moayyeri A, Monda KL, Morken MA, Mulas A, Müller G, Müller-Nurasyid M, Musk AW, Nagaraja R, Nöthen MM, Nolte IM, Pilz S, Rayner NW, Renstrom F, Rettig R, Ried, Janina S., Ripke, Stephan, Robertson NR, Rose LM, Sanna S, Scharnagl H, Scholtens S, Schumacher FR, Scott WR, Seufferlein T, Shi J, Smith AV, Smolonska J, Stanton AV, Steinthorsdottir V, Stirrups K, Stringham HM, Sundström J, Swertz, Morris A., Swift, Amy J., Syvänen A-C, Tan S-T, O Tayo B, Thorand B, Thorleifsson G, Tyrer JP, Uh H-W, Vandenput L, Verhulst FC, Vermeulen SH, Verweij N, Vonk JM, Waite LL, Warren HR, Waterworth D, Weedon MN, Wilkens LR, Willenborg C, Wilsgaard T, Wojczynski MK, Wong A, Wright AF, Zhang Q, The LifeLines Cohort Study, Brennan, Eoin P., Choi M, Dastani Z, Drong AW, Eriksson P, Franco-Cereceda A, Gådin J, Gharavi AG, Goddard ME, Handsaker RE, Huang J, Karpe F, Kathiresan S, Keildson S, Kiryluk K, Kubo1 M, Lee J-Y, Liang L, Lifton RP, Ma B, McCarroll SA, McKnight AJ, Min JL, Moffatt MF, Montgomery, Grant W., Murabito, Joanne M., Nicholson G, Nyholt DR, Okada Y, Perry JR, Dorajoo R, Reinmaa E, Salem RM, Sandholm N, Scott RA, Stolk L, Takahashi A, Tanaka T, van 't Hooft, Ferdinand M., Vinkhuyzen AA, Westra H-J, Zheng W, Zondervan KT, The ADIPOGen Consortium, The AGEN-BMI Working Group, The CARDIOGRAMplusC4D Consortium, The CKDGen Consortium, The eMERGE Consortium, The GLGC, The ICBP, The MAGIC Investigators, The MuTHER Consortium, The MIGen Consortium, The PAGE Consortium, The ReproGen Consortium, The GENIE Consortium, The International Endogene Consortium, Heath AC, Arveiler D, Bakker SJ, Beilby J, Bergman RN, Blangero J, Bovet P, Campbell H, Caufield MJ, Cesana G, Chakravarti A, Chasman DI, Chines PS, Collins FS, Crawford DC, Cupples LA, Cusi D, Danesh J, de Faire U, den Ruijter HM, Dominiczak AF, Erbel R, Erdmann J, Eriksson JG, Farrall M, Felix SB, Ferrannini E, Ferrières J, Ford I, Forouhi NG, Forrester T, Franco OH, Gansevoort RT, Gejman PV, Gieger C, Gottesman O, Gudnason V, Gyllenstein U, Hall AS, Harris TB, Hattersley AT, Hicks AA, Hindorff LA, Hingorani AD, Hofman A, Homuth G, Hoving GK, Humphries SE, Hunt SC, Hyppönen E, Illig T, Jacobs KB, Jarvelin M-R, Jöckel K-H, Johansen B, Jousilahti P, Jukema JW, Jula AM, Kaprio J, Kastelein JJ, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Kiemeny LA, Knekt P, Kooner JS, Kooperberg C, Kovacs P, Kraja AT, Kumari M, Kuusisto J, Lakka TA, Langenberg C, Le Marchand L,



Lehtimäki T, Lyssenko V, Männistö S, Marette A, Matise TC, McKenzie CA, McKnight B, Moll FL, Morris AD, Murray JC, Morris AP, Nelis M, Ohlsson C, Oldehinkel AJ, Ong KK, Madden PA, Pasterkamp G, Peden JF, Peters A, Postma DS, Pramstaller PP, Price JF, Qi L, Raitakari OT, Rankinen T, Rao D, Rice TK, Ridker PM, Rioux JD, Ritchie MD, Rudan I, Salomaa V, Samani NJ, Saramies J, Sarzynski MA, Schunkert H, Schwarz PE, Sever P, Shuldiner AR, Sinisalo J, Stolk RP, Strauch K, Tönjes A, Trégouët D-A, Tremblay A, Tremoli E, Virtamo J, Vohl M-C, Völker U, Waeber G, Willemssen G, Witteman JC, Zillikens MC, Adair LS, Amouyel P, Asselbergs FW, Assimes TL, Bochud M, Boehm BO, Boerwinkle E, Bornstein SR, Bottinger EP, Bouchard C, Cauchi S, Chambers JC, Chanock SJ, Cooper RS, de Bakker PI, Dedoussis G, Ferrucci L, Franks PW, Froguek P, Groop LC, Haiman CA, Hamsten A, Hayes MG, Hui J, Hunter DJ, Hveem K, Kaplan RC, Kivimäki M, Kuh D, Laakso M, Liu Y, Martin NG, März W, Melbye M, Metspalu A, Moebus S, Munroe PB, Njølstad I, Oostra BA, Palmer CN, Pedersen NL, Perola M, Pérusse L, Peters U, Power C, Quertermous T, Rauramaa R, Rivadeneira F, Saaristo TE, Saleheen D, Sattar N, Schadt EE, Schlessinger D, Slagboom PE, Snieder H, Spector TD, Stefansson K, Stumvoll M, Tuomilehto J, Uitterlinden AG, Uusitupa M, van der Harst P, Walker M, Wallaschofski H, Wareham NJ, Watkins H, Weir DR, Wichmann H-E, Wilson JF, Zanen P, Borecki IB, Deloukas P, Fox CS, Heid IM, O'Connell JR, Strachan DP, Thorsteinsdottir U, van Duijn CM, Abecasis GR, Franke L, Frayling TM, McCarthy MI, Visscher PM, Scherag A, Willer CJ, Boehnke M, Mohlke KL, Lindgren CM, Beckmann JS, Barroso I, North KE, Ingelsson E, Hirschhorn JN, Loos RJ, Spielotes EK. 2015. Genetic Studies of Body Mass Index Yield New Insights For Obesity Biology. *Nature*.

Ma J, Chen C, Barth AS, Cheadle C, Guan X, Gao L. 2015. Lysosome and Cytoskeleton Pathways Are Robustly Enriched in the Blood of Septic Patients: A Meta-Analysis of Transcriptomic Data. *Mediators of inflammation*, 2015:984825.

Ma P, Chen D, Pan J, Du B. 2002. Genomic polymorphism within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. *Zhonghua yi xue za zhi*, 82(18):1237–1241.

Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. 1997. Genetic and Environmental Factors in Relative Body Weight and Human Adiposity. *Behavior Genetics*, 27(4):325–351.

Man M, Close SL, Shaw AD, Bernard GR, Douglas IS, Kaner RJ, Payen D, Vincent J, Fossceco S, Janes JM, Leishman AG, O'Brien L, Williams MD, Garcia, J G N. 2013. Beyond single-marker

analyses: mining whole genome scans for insights into treatment responses in severe sepsis. *Pharmacogenomics Journal*, 13(3):218–226.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. 2003. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*, 348(16):1546–1554.

McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernytsky A, Garimella K, Altshuler D, Gabriel S, Daly M, DePristo MA. 2010. The Genome Analysis Toolkit. *Genome research*, 20(9):1297–1303.

Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. 2013. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6):786–794.

Munoz-Braceras S, Calvo R, Escalante R. 2015. TipC and the chorea-acanthocytosis protein VPS13A regulate autophagy in Dictyostelium and human HeLa cells. *Autophagy*, 11(6):918–927.

Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh, Niveen M E, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang J-C, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay, Derek F J, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Hussein A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa, Shams Eldin Ali Hassan, Kengne AP, Khader YS, Khang Y-H, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan, K M Venkat, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg, Nicolas J C, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver, Steven, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T,

Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon S-J, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray, Christopher J L, Gakidou E. 2014. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384(9945):766–781.

Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, Hajjar AM, Smith KD, Wilson CB, Schroeder L, Aderem A. 2000. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(25):13766–13771.

Parnell GP, Tang BM, Nalos M, Armstrong NJ, Huang SJ, Booth DR, McLean AS. 2013. Identifying key regulatory genes in the whole blood of septic patients to monitor underlying immune dysfunctions. *Shock (Augusta, Ga.)*, 40(3):166–174.

Pers TH, Karjalainen JM, Chan Y, Westra H-J, Wood AR, Yang J, Lui JC, Vedantam S, Gustafsson S, Esko T, Frayling T, Speliotes EK, Boehnke M, Raychaudhuri S, Fehrmann RSN, Hirschhorn JN, Franke L. 2015. Biological interpretation of genome-wide association studies using predicted gene functions. *Nature communications*, 6:5890.

Petersen L, Andersen PK, Sørensen TIA. 2010. Genetic influences on incidence and case-fatality of infectious disease. *PloS one*, 5(5):e10603.

Poolman EM und Galvani AP. 2007. Evaluating candidate agents of selective pressure for cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society, Interface*, 4(12):91–98.

Prescott HC und Chang VW. 2018. Overweight or obese BMI is associated with earlier, but not later survival after common acute illnesses. *BMC geriatrics*, 18(1):42.

Preston SH und Stokes A. 2014. Obesity paradox: conditioning on disease enhances biases in estimating the mortality risks of obesity. *Epidemiology*, 25(3):454–461.

Pruim RJ, Welch RP, Sanna S, Teslovich TM, Chines PS, Gliedt TP, Boehnke M, Abecasis GR, Willer CJ. 2010. LocusZoom: regional visualization of genome-wide association scan results. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 26(18):2336–2337.

Pschyrembel W. 2013. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch - 2014. Berlin: De Gruyter.

Pütter C, Pechlivanis S, Nöthen MM, Jöckel K-H, Wichmann H-E, Scherag A. 2011. Missing heritability in the tails of quantitative traits? A simulation study on the impact of slightly altered true genetic models. *Human heredity*, 72(3):173–181.

Qiao F-S, Wei C, Yun J, Qian L-X. 2014. Insights into the molecular mechanisms in sepsis with microarray technology. *European review for medical and pharmacological sciences*, 18(17):2405–2412.

Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, Nuamah R, Chiche J-D, Parks T, Chapman SJ, Davenport EE, Elliott KS, Bion J, Lichtner P, Meitinger T, Wienker TF, Caulfield MJ, Mein C, Bloos F, Bobek I, Cotogni P, Sramek V, Sarapuu S, Kobilay M, Ranieri VM, Rello J, Sirgo G, Weiss YG, Russwurm S, Schneider EM, Reinhart K, Holloway, Paul A H, Knight JC, Garrard CS, Russell JA, Walley KR, Stüber F, Hill, Adrian V S, Hinds CJ. 2015. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(1):53–60.

Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H, Bardutzky J, Dempfle C, Mannheim, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. 2010. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis [Leitlinie]. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen, medizinischen Fachgesellschaften.

Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. 2008. Body-mass index and incidence of cancer. *The Lancet*, 371(9612):569–578.

Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, Kadri SS, Angus DC, Danner RL, Fiore AE, Jernigan JA, Martin GS, Septimus E, Warren DK, Karcz A, Chan C, Menchaca JT, Wang R, Gruber S, Klompas M. 2017. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*, 318(13):1241–1249.

Robertson D, Williams GH, Hrsg. 2017. Clinical and translational science - Principles of human research. London, United Kingdom: Academic Press is an imprint of Elsevier.

- Rost S, Freuer D, Peters A, Thorand B, Holle R, Linseisen J, Meisinger C. 2018. New indexes of body fat distribution and sex-specific risk of total and cause-specific mortality. *BMC public health*, 18(1):427.
- Sakr Y, Madl C, Filipescu D, Moreno R, Groeneveld J, Artigas A, Reinhart K, Vincent J-L. 2008. Obesity is associated with increased morbidity but not mortality in critically ill patients. *Intensive care medicine*, 34(11):1999–2009.
- Salomao R, Brunialti MKC, Gomes NE, Mendes ME, Diaz RS, Komninakis S, Machado FR, da Silva IDC, Rigato O. 2009. Toll-like receptor pathway signaling is differently regulated in neutrophils and peripheral mononuclear cells of patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Critical care medicine*, 37(1):132–139.
- Schaaf CP und Zschocke J. 2018. *Basiswissen Humangenetik*. Berlin: Springer.
- Schaal S, Kunsch K, Kunsch S. 2016. *Der Mensch in Zahlen - Eine Datensammlung in Tabellen mit über 20000 Einzelwerten*. Berlin: Springer Spektrum.
- Scherag A, Schöneweck F, Kesselmeier M, Taudien S, Platzer M, Felder M, Sponholz C, Rautanen A, Hill AVS, Hinds CJ, Hossain H, Suttorp N, Kurzai O, Slevogt H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Armaganidis A, Trips E, Scholz M, Brunkhorst FM. 2016. Genetic Factors of the Disease Course after Sepsis: A Genome-Wide Study for 28Day Mortality. *EBioMedicine*, 12:239–246.
- Schneider JL und Cuervo AM. 2014. Autophagy and human disease: emerging themes. *Current opinion in genetics & development*, 26:16–23.
- Schöneweck F, Kesselmeier M, Scherag A. 2014. Host Genomics in Sepsis: An Update on the Available Evidence and the Ongoing Methodological Challenges. *Human Heredity -Abstracts of the 42nd European Mathematical Genetics Meeting (EMGM) 2014 and Selected Papers*.
- Schöneweck F, Kuhnt E, Scholz M, Brunkhorst FM, Scherag A. 2015. Common genomic variation in the FER gene: useful to stratify patients with sepsis due to pneumonia? *Intensive care medicine*, 41(7):1379–1381.
- Segrè AV, Groop L, Mootha VK, Daly MJ, Altshuler D. 2010. Common inherited variation in mitochondrial genes is not enriched for associations with type 2 diabetes or related glycemic traits. *PLoS genetics*, 6(8).

SepNet Critical Care Trials Group. 2016. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units. *Intensive care medicine*, 42(12):1980–1989.

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. 2016. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*, 315(8):762–774.

Shankar-Hari M und Rubenfeld GD. 2016. Understanding Long-Term Outcomes Following Sepsis: Implications and Challenges. *Current infectious disease reports*, 18(11):37.

Shimo H, Nakamura M, Tomiyasu A, Ichiba M, Ueno S-I, Sano A. 2011. Comprehensive analysis of the genes responsible for neuroacanthocytosis in mood disorder and schizophrenia. *Neuroscience research*, 69(3):196–202.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8):801–810.

Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. 1988. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *New England Journal of Medicine*, 318(12):727–732.

Srinivasan L, Page G, Kirpalani H, Murray JC, Das A, Higgins RD, Carlo WA, Bell EF, Goldberg RN, Schibler K, Sood BG, Stevenson DK, Stoll BJ, van Meurs KP, Johnson KJ, Levy J, McDonald SA, Zaterka-Baxter KM, Kennedy KA, Sánchez PJ, Duara S, Walsh MC, Shankaran S, Wynn JL, Cotten CM. 2017. Genome-wide association study of sepsis in extremely premature infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*.

Sun L-C und Coy DH. 2011. Somatostatin receptor-targeted anti-cancer therapy. *Current drug delivery*, 8(1):2–10.

Tang L, Ye H, Hong Q, Chen F, Wang Q, Xu L, Bu S, Liu Q, Ye M, Wang DW, Mai Y, Duan S. 2014. Meta-analyses between 18 candidate genetic markers and overweight/obesity. *Diagnostic Pathology*, 56(9).

Taudien S, Lausser L, Giamarellos-Bourboulis EJ, Sponholz C, Schöneweck F, Felder M, Schirra L-R, Schmid F, Gogos C, Groth S, Petersen B-S, Franke A, Lieb W, Huse K, Zipfel PF, Kurzai O,

Moepps B, Gierschik P, Bauer M, Scherag A, Kestler HA, Platzer M. 2016. Genetic Factors of the Disease Course After Sepsis: Rare Deleterious Variants Are Predictive. *EBioMedicine*, 12:227–238.

Trivedi V, Bavishi C, Jean R. 2015. Impact of obesity on sepsis mortality. *Journal of critical care*, 30(3):518–524.

Turcot V, Lu Y, Highland HM, Schurmann C, Justice AE, Fine RS, Bradfield JP, Esko T, Giri A, Graff M, Guo X, Hendricks AE, Karaderi T, Lempradl A, Locke AE, Mahajan A, Marouli E, Sivapalaratnam S, Young KL, Alfred T, Feitosa MF, Masca NGD, Manning AK, Medina-Gomez C, Mudgal P, Ng MCY, Reiner AP, Vedantam S, Willems SM, Winkler TW, Abecasis G, Aben KK, Alam DS, Alharthi SE, Allison M, Amouyel P, Asselbergs FW, Auer PL, Balkau B, Bang LE, Barroso I, Bastarache L, Benn M, Bergmann S, Bielak LF, Blüher M, Boehnke M, Boeing H, Boerwinkle E, Böger CA, Bork-Jensen J, Bots ML, Bottinger EP, Bowden DW, Brandslund I, Breen G, Brilliant MH, Broer L, Brumat M, Burt AA, Butterworth AS, Campbell PT, Cappellani S, Carey DJ, Catamo E, Caulfield MJ, Chambers JC, Chasman DI, Chen Y-DI, Chowdhury R, Christensen C, Chu AY, Cocca M, Collins FS, Cook JP, Corley J, Corominas Galbany J, Cox AJ, Crosslin DS, Cuellar-Partida G, D'Eustacchio A, Danesh J, Davies G, Bakker PIW, Groot MCH, Mutsert R, Deary IJ, Dedoussis G, Demerath EW, Heijer M, Hollander AI, Ruijter HM, Dennis JG, Denny JC, Angelantonio E, Drenos F, Du M, Dubé M-P, Dunning AM, Easton DF, Edwards TL, Ellinghaus D, Ellinor PT, Elliott P, Evangelou E, Farmaki A-E, Farooqi IS, Faul JD, Fauser S, Feng S, Ferrannini E, Ferrieres J, Florez JC, Ford I, Fornage M, Franco OH, Franke A, Franks PW, Friedrich N, Frikke-Schmidt R, Galesloot TE, Gan W, Gandin I, Gasparini P, Gibson J, Giedraitis V, Gjesing AP, Gordon-Larsen P, Gorski M, Grabe H-J, Grant SFA, Grarup N, Griffiths HL, Grove ML, Gudnason V, Gustafsson S, Haessler J, Hakonarson H, Hammerschlag AR, Hansen T, Harris KM, Harris TB, Hattersley AT, Have CT, Hayward C, He L, Heard-Costa NL, Heath AC, Heid IM, Helgeland Ø, Hernesniemi J, Hewitt AW, Holmen OL, Hovingh GK, Howson JMM, Hu Y, Huang PL, Huffman JE, Ikram MA, Ingelsson E, Jackson AU, Jansson J-H, Jarvik GP, Jensen GB, Jia Y, Johansson S, Jørgensen ME, Jørgensen T, Jukema JW, Kahali B, Kahn RS, Kähönen M, Kamstrup PR, Kanoni S, Kaprio J, Karaleftheri M, Kardia SLR, Karpe F, Kathiresan S, Kee F, Kiemeny LA, Kim E, Kitajima H, Komulainen P, Kooner JS, Kooperberg C, Korhonen T, Kovacs P, Kuivaniemi H, Kutalik Z, Kuulasmaa K, Kuusisto J, Laakso M, Lakka TA, Lamparter D, Lange EM, Lange LA, Langenberg C, Larson EB, Lee NR, Lehtimäki T, Lewis CE, Li H, Li J, Li-Gao R, Lin

H, Lin K-H, Lin L-A, Lin X, Lind L, Lindström J, Linneberg A, Liu C-T, Liu DJ, Liu Y, Lo KS, Lophatananon A, Lotery AJ, Loukola A, Luan J, Lubitz SA, Lyytikäinen L-P, Männistö S, Marenne G, Mazul AL, McCarthy MI, McKean-Cowdin R, Medland SE, Meidtner K, Milani L, Mistry V, Mitchell P, Mohlke KL, Moilanen L, Moitry M, Montgomery GW, Mook-Kanamori DO, Moore C, Mori TA, Morris AD, Morris AP, Müller-Nurasyid M, Munroe PB, Nalls MA, Narisu N, Nelson CP, Neville M, Nielsen SF, Nikus K, Njølstad PR, Nordestgaard BG, Nyholt DR, O'Connel JR, O'Donoghue ML, Olde Loohuis LM, Ophoff RA, Owen KR, Packard CJ, Padmanabhan S, Palmer CNA, Palmer ND, Pasterkamp G, Patel AP, Pattie A, Pedersen O, Peissig PL, Peloso GM, Pennell CE, Perola M, Perry JA, Perry JRB, Pers TH, Person TN, Peters A, Petersen ERB, Peyser PA, Pirie A, Polasek O, Polderman TJ, Puolijoki H, Raitakari OT, Rasheed A, Rauramaa R, Reilly DF, Renström F, Rheinberger M, Ridker PM, Rioux JD, Rivas MA, Roberts DJ, Robertson NR, Robino A, Rolandsson O, Rudan I, Ruth KS, Saleheen D, Salomaa V, Samani NJ, Sapkota Y, Sattar N, Schoen RE, Schreiner PJ, Schulze MB, Scott RA, Segura-Lepe MP, Shah SH, Sheu WH-H, Sim X, Slater AJ, Small KS, Smith AV, Southam L, Spector TD, Speliotes EK, Starr JM, Stefansson K, Steinhorsdottir V, Stirrups KE, Strauch K, Stringham HM, Stumvoll M, Sun L, Surendran P, Swift AJ, Tada H, Tansey KE, Tardif J-C, Taylor KD, Teumer A, Thompson DJ, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Thuesen BH, Tönjes A, Tromp G, Trompet S, Tsafantakis E, Tuomilehto J, Tybjaerg-Hansen A, Tyrer JP, Uher R, Uitterlinden AG, Uusitupa M, Laan SW, Duijn CM, Leeuwen N, van Setten J, Vanhala M, Varbo A, Varga TV, Varma R, Velez Edwards DR, Vermeulen SH, Veronesi G, Vestergaard H, Vitart V, Vogt TF, Völker U, Vuckovic D, Wagenknecht LE, Walker M, Wallentin L, Wang F, Wang CA, Wang S, Wang Y, Ware EB, Wareham NJ, Warren HR, Waterworth DM, Wessel J, White HD, Willer CJ, Wilson JG, Witte DR, Wood AR, Wu Y, Yaghootkar H, Yao J, Yao P, Yerges-Armstrong LM, Young R, Zeggini E, Zhan X, Zhang W, Zhao JH, Zhao W, Zhou W, Zondervan KT, Rotter JI, Pospisilik JA, Rivadeneira F, Borecki IB, Deloukas P, Frayling TM, Lettre G, North KE, Lindgren CM, Hirschhorn JN, Loos RJF. 2018. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nature genetics*, 50(1):26–41.

Väremo L, Nielsen J, Nookaew I. 2013. Enriching the gene set analysis of genome-wide data by incorporating directionality of gene expression and combining statistical hypotheses and methods. *Nucleic acids research*, 41(8):4378–4391.



- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A de, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 22(7):707–710.
- Wang HE, Griffin R, Judd S, Shapiro NI, Safford MM. 2013a. Obesity and risk of sepsis: a population-based cohort study. *Obesity (Silver Spring)*, 21(12):762–769.
- Wang T, Wang Z-q, Wang L, Yan L, Wan J, Zhang S, Jiang H-q, Li W-f, Lin Z-f. 2013b. CRISPLD2 is expressed at low levels during septic shock and is associated with procalcitonin. *PloS one*, 8(6):e65743.
- Wardle J und Cooke L. 2005. The impact of obesity on psychological well-being. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 19(3):421–440.
- Watson PE, Watson ID, Batt RD. 1979. Obesity indices. *American Journal of Clinical Nutrition*, 32(4):736–737.
- Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M. 2017. Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Deutsches Ärzteblatt*, 114(29-30):1424–1428.
- WHO. 2000. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Preventing and Managing the Global Epidemic - Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report). Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2009. Global Health Risks - Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Ginebra.
- WHO Expert Consultation. 2004. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*, 363(9403):157–163.
- Ziegler A und König IR. 2010. A Statistical Approach to Genetic Epidemiology - Concepts and Applications. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Gewichtsklassifikation anhand des BMIs nach WHO .....	10
Tabelle 4-1: Charakterisierung der GWAS-Patienten.....	26
Tabelle 4-2: Übersicht zur Kodierung verschiedener genetischer Modelle.....	28
Tabelle 4-3: Charakterisierung der Patienten der Exomsequenzierung.....	32
Tabelle 5-1: Beste Assoziationen ( $p\text{-Wert} < 10^{-5}$ ) im additiven Modell für die primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität.....	40
Tabelle 5-2: Beste Assoziationen ( $p\text{-Wert} < 10^{-5}$ ) im additiven Modell für die sekundäre Zielgröße 90 Tage Mortalität.....	44
Tabelle 5-3: Beste Assoziationen ( $p\text{-Wert} < 10^{-5}$ ) im additiven Modell für die sekundäre Zielgröße SOFA-Score .....	48
Tabelle 5-4: Beste Assoziationen der SKAT-O-Analyse für die primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität .....	52
Tabelle 5-5: Vergleich zwischen den Topassoziationen in der GWAS Analyse und den Ergebnissen der SKAT-O-Analyse für die Zielgröße 28 Tage Mortalität .....	53
Tabelle 5-6: Beste Assoziationen der SKAT-O-Analyse für die sekundäre Zielgröße „Sepsisverlauf Gruppe A und B“ .....	56
Tabelle 5-7: Vergleich zwischen den berichteten BMI-Varianten aus Locke et al. (2015) mit den Ergebnissen der vorliegenden GWAS <sup>1</sup> (28 Tage Mortalität; additives Modell) .....	63
Tabelle 5-8: Vergleich zwischen den exonischen BMI-Varianten aus Turcot et al. (2018) mit den Ergebnissen der vorliegenden GWAS <sup>1</sup> (28 Tage Mortalität; additives Modell) für dieselbe Variante und den Ergebnissen für der vorliegenden Exomsequenzierung (28 Tage Mortalität) für das zugeordnete Gen.....	66

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Beispielhafter Ausschnitt einer DNA-Sequenz .....	16
Abbildung 5-1: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße 28 Tage Mortalität im additiven Modell .....	38
Abbildung 5-2: LocusZoom-Plot für rs117983287 in Chromosom 9 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell .....	41
Abbildung 5-3: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße 90 Tage Mortalität im additiven Modell .....	43
Abbildung 5-4: LocusZoom-Plot für rs117983287 in Chromosom 7 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im additiven Modell .....	45
Abbildung 5-5: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße SOFA-Score im additiven Modell .....	47
Abbildung 5-6: LocusZoom-Plot für rs9891852 in Chromosom 17 mit $\pm 1$ Mb als Umgebung für den SOFA-Score im additiven Modell.....	49
Abbildung 5-7: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der Exomsequenzierung für die Zielgröße 28 Tage Mortalität.....	51
Abbildung 5-8: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der Exomsequenzierung für die Zielgröße „Sepsisverlauf Gruppe A und B“.....	55
Abbildung 5-9: Schematische Darstellung der Literaturrecherche in PubMed (Mehrfacheinordnungen möglich) .....	59
Abbildung 5-10: Boxplots mit der 28 und 90 Tage Mortalität auf der x-Achse und dem Patientenscore (normierte Anzahl der Risikoallele pro Patient) auf der y-Achse .....	61
Abbildung 5-11: Scatterplots mit dem SOFA-Score und dem BMI auf der x-Achse und dem Patientenscore (normierte Anzahl der Risikoallele pro Patient) auf der y-Achse .....	62

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. André Scherag,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

## Anhang A Einleitung

Anhang A1: Begriffsdefinitionen zum Thema Sepsis nach Bone (1992), Levy et al. (2003) und Ergänzungen durch Reinhart et al. (2010)

Begriff	Diagnosekriterien
Infektion	Als Infektion wird das Übertragen, Haftenbleiben und Eindringen von Mikroorganismen in einen Makroorganismus bezeichnet. Durch Vermehrung der Mikroorganismen entstehen sogenannte Infektionskrankheiten. (Pschyrembel 2013)
Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)	Liegt vor, wenn mindestens zwei der Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>36\text{ °C} \leq T_{\text{Körper}}</math> oder <math>T_{\text{Körper}} \geq 38\text{ °C}</math></li><li>• Herzfrequenz <math>\geq 90</math> Schläge pro Minute</li><li>• Atemfrequenz <math>\geq 20</math> Atemhübe pro Minute oder <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32\text{ mmHg}</math></li><li>• <math>4.000\text{ pro mm}^3 &lt; \text{Anzahl der Leukozyten}</math> oder Anzahl der Leukoyten <math>&gt; 12.000\text{ pro mm}^3</math> oder mehr als 10 % unreife Neutrophile im Blut</li></ul>
Sepsis	Vorhandensein einer SIRS, die durch eine Infektion ausgelöst wurde
Schwere Sepsis	Vorhandensein einer Sepsis und die Erfüllung von mindestens einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"><li>• akute Enzephalopathie</li><li>• Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenanzahl <math>&lt; 100.000\text{ pro mm}^3</math></li><li>• arterielle Hypoxämie: <math>\text{PaO}_2 \leq 75\text{ mmHg}</math> oder <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250\text{ mmHg}</math> unter Sauerstoffverabreichung bei Ausschluss einer kardialen oder pulmonalen Vorerkrankung</li><li>• renale Dysfunktion: Harnproduktion <math>\leq 0,5\text{ ml/kg/h}</math> für mindestens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins um das Doppelte des Maximums des lokal üblichen Referenzbereiches</li><li>• metabolische Azidose: Basenabweichung (Base Excess) <math>\leq 5\text{ mmol/l}</math> oder eine Laktatkonzentration <math>&gt; 1,5</math>-fache des Maximums des lokal üblichen Referenzbereiches</li></ul>
Septischer Schock	Vorhandensein einer Sepsis mit einem systolischen arteriellen Blutdruck $\leq 90\text{ mmHg}$ bzw. einen mittleren arteriellen Blutdruck $\leq 65\text{ mmHg}$ (für mindestens 1 Stunde) oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um diesen Blutdruck zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.
MODS	Vorhandensein einer veränderten Organfunktion, die dazu führt, dass die Homöostase bei einem akut-kranken Menschen nicht ohne medizinische Intervention aufrecht erhalten werden kann

Anhang A2: Kriterien des SOFA-Scores (Singer et al. 2016)

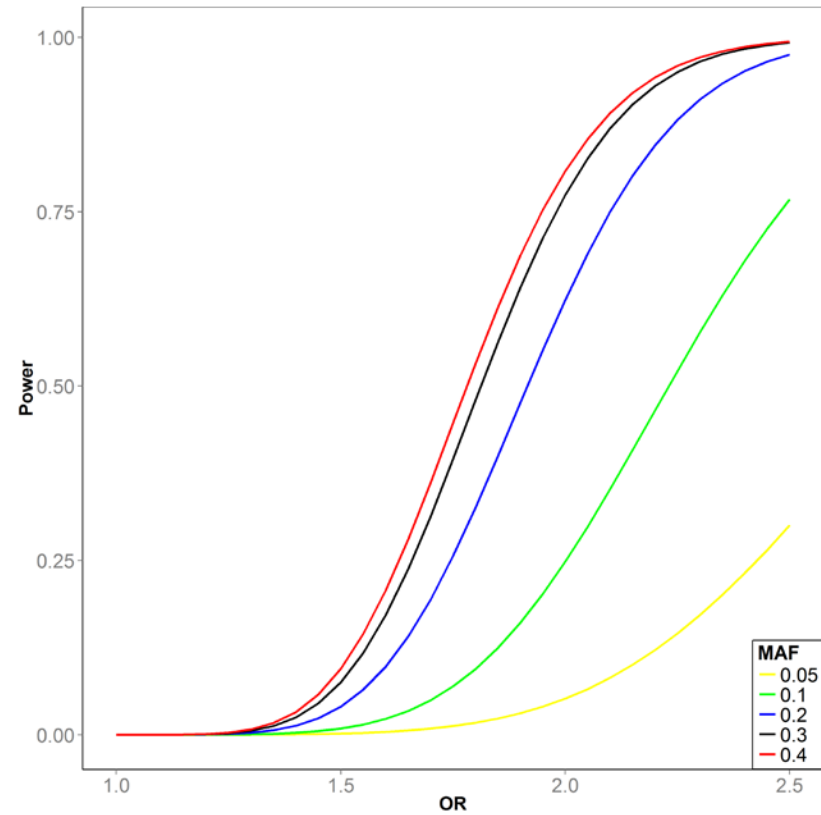
Organsystem	Score 0	1	2	3	4
<i>Atmung</i> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) mit Atemunterstützung	<100 (13,3) mit Atemunterstützung
<i>Blutgerinnung</i> Thrombozyten, x10 <sup>3</sup> /μl	≥150	<150	<100	<50	<20
<i>Leber</i> Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (204)
<i>Herz-Kreislauf-System</i> MAP <sup>1</sup> ≥70 mmHg	MAP <sup>1</sup> ≥70 mmHg	MAP <sup>1</sup> < 70 mmHg	Dopamin <5 oder Gabe von Dobutamin (jegliche Dosen) <sup>2</sup>	Dopamin 5,1-15 oder Epinephrin ≤0,1 oder Norepinephrin ≤0,1 <sup>b</sup>	Dopamin >15 oder Epinephrin >0,1 oder Norepinephrin >0,1 <sup>b</sup>
<i>Zentrales Nervensystem</i> Glasgow Coma Scale Score <sup>3</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<i>Niere</i> Kreatinin, mgdl (μmol/l)	<1,2 (110)	1,2-19 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5,0 (440)
Urinmenge, ml/d				<500	<200

<sup>1</sup>MAP – mittlerer arterieller Blutdruck <sup>2</sup>Catecholamine Dosen wurden als μg/kg/min verabreicht für mindestens eine Stunde <sup>3</sup>Glasgow Coma Scale im Bereich von 3-15, je höher der Score, desto besser sind die neurologischen Funktionen

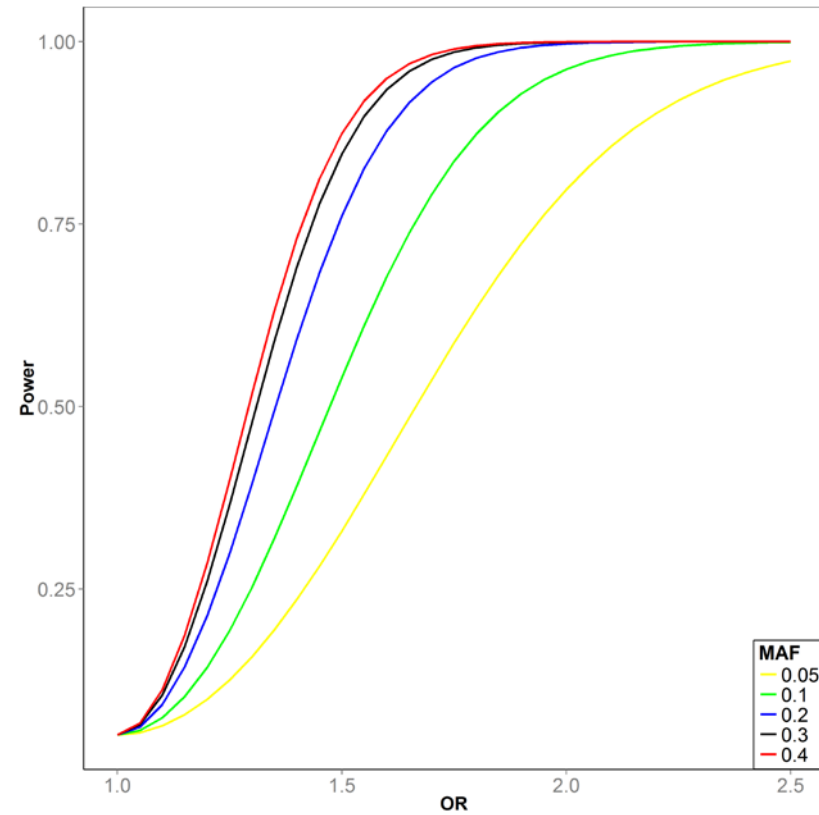
### Anhang A3: Übersicht zu Polymorphismustypen

Polymorphismustyp und -regionen	Beschreibung
Nonsense	Resultiert in einer vorzeitigen Beendigung der Aminosäuresequenz durch Einbau eines Stopcodons
Missense/non-synonymous, non-conservative	Ersetzung einer Aminosäure durch eine andere Aminosäure mit anderen biochemischen Eigenschaften
Missense/non-synonymous, conservative	Ersetzung einer Aminosäure durch eine andere Aminosäure mit gleichen biochemischen Eigenschaften
Insertions/Deletions oder Frameshifts	Einfügung oder Verlust von Aminosäuren, die Aminosäuren verändern können oder eine vorzeitige Beendigung der Sequenz durch ein Stopcodon bewirken können
Sense/synonymous oder „Silent“-Mutationen	Veränderung in der Sequenz, allerdings wird die gleiche Aminosäure codiert
intronic	Variante innerhalb des Intron-Exon-Bereich
intergenic	Variante zwischen Genen
UTR-Region	untranslatierter Bereich, der nicht für das eigentliche Protein codiert, es wird unterschieden zwischen 5'UTR und 3'UTR

## Anhang B: Methodik



a



b

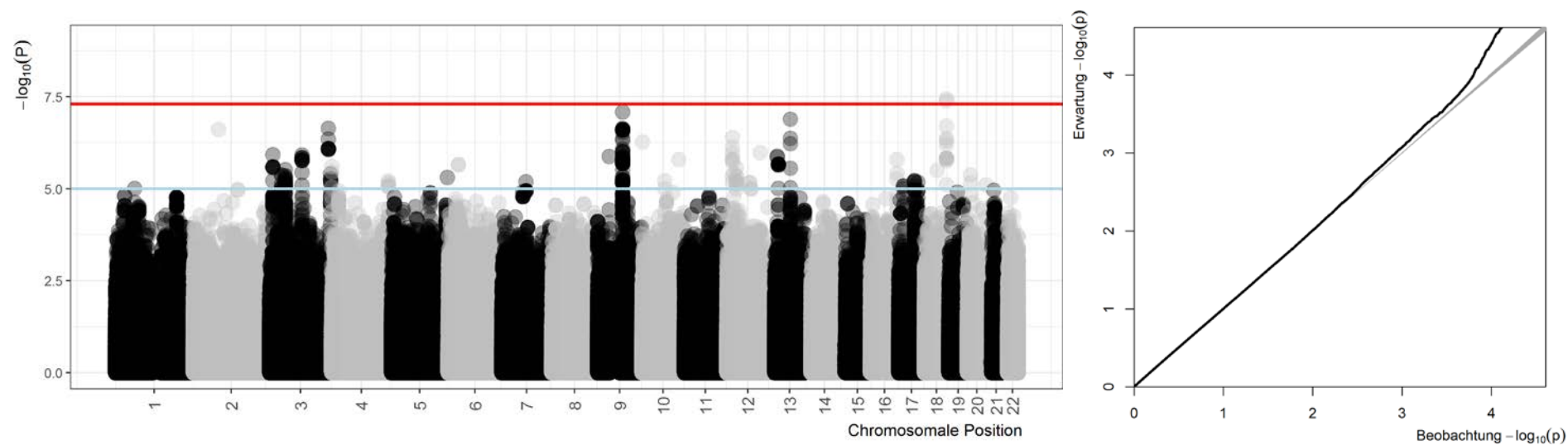
Anhang B1: Statistische Power um Assoziationen mit der 28 Tage Mortalität (740 Patienten; 149 Verstorbene) für verschiedene ORs and MAFs a) Signifikanzlevel von  $1 \times 10^{-5}$  und b) Signifikanzlevel von 0,05



**Anhang B2: Hauptgruppen des „Gene Set Enrichment Analyse“-Tools des Broadinstituts (MSigDB v6.1)**

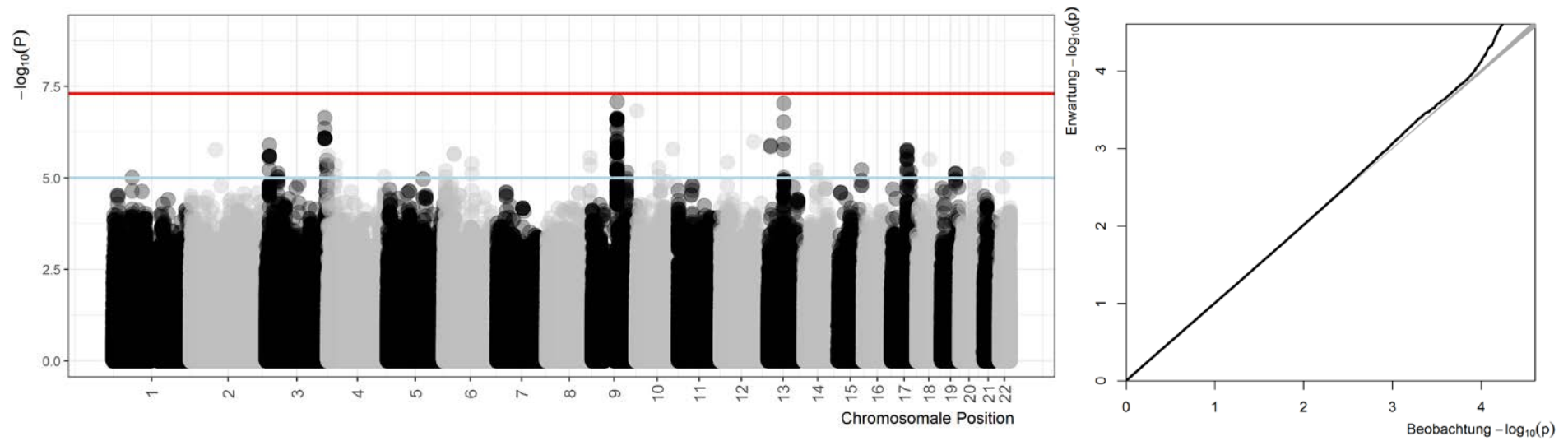
<b>Gensetgruppe</b>	<b>Beschreibung</b>
Hallmark gene sets	Gensets, die durch Aggregation vieler MSigDB-Genmengen abgeleitet werden, um gut definierte biologische Zustände oder Prozesse darzustellen.
Positional Gene Sets	Gene die mit einem menschlichen Chromosom und zytogenetischem Band korrespondieren (Band muss mindestens ein Gen enthalten).
Curated Gene Sets	Gensets, die aus Onlinedatenbanken, Veröffentlichungen in PubMed und Expertenwissen stammen.
Motif Gene Sets	Gene, die einen Basenpaaraustausch enthalten könne und im Genom des Menschen, des Hundes, der Ratte und der Maus auftreten. Die Basenpaare haben erwiesene oder vermutliche Auswirkungen auf Regulationsmechanismen.
Computational Gene Sets	Gensets, die durch krebsbezogene Mikroarraydaten definiert wurden.
GO Gene Sets	Gensets die vom GO-Projekt (Gene Ontology) definiert wurden.
Oncogenic Signatures	Gene, die in zellulären Signalwegen bei Krebserkrankungen vorkommen.
Immunologic Signatures	Gene, die im Zusammenhang mit Störungen des Immunsystems stehen.

## Anhang C: Ergebnisse GWAS – Zielgröße 28 Tage Mortalität

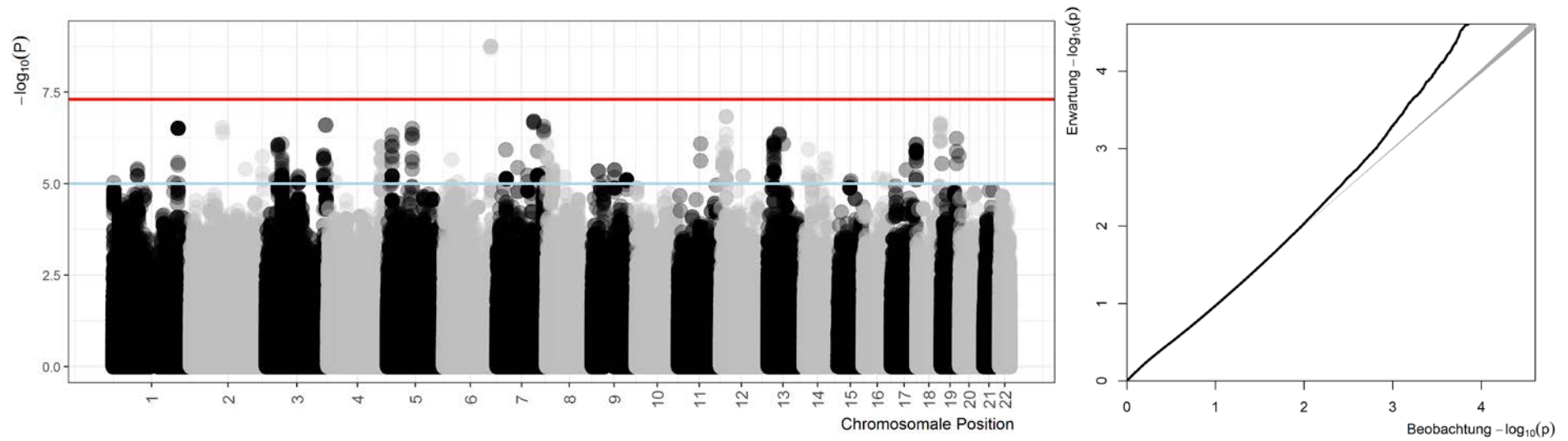


**Anhang C1: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße 28 Tage Mortalität im dominanten Modell**

Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).



**Anhang C2: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell**  
 Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).



#### Anhang C3: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell

Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).

Anhang C4: Beste Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im additiven Modell für die primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität im Vergleich mit und ohne die Kovariable APACHE II- Score

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>3</sup>	MAF <sup>4</sup>	OR Modell 1 <sup>4</sup>	p-Wert Modell 1 <sup>5</sup>	OR Modell 2 <sup>6</sup>	p-Wert Modell 2 <sup>5</sup>	Zugeordnetes Gen <sup>7</sup>
rs382422	1:68916123	intergenic	C/G	0,22	2,1	3,21x10 <sup>-6</sup>	2,6	8,98x10 <sup>-7</sup>	<i>RPE65</i> <i>DEPDC1</i>
rs58764888	3:11217691	intronic	A/T	0,02	13,3	6,70x10 <sup>-7</sup>	15,0	3,60x10 <sup>-7</sup>	<b>HRH1</b>
rs150062338	3:188004948	intronic; NCT <sup>2</sup>	T/C	0,01	38,6	2,32x10 <sup>-7</sup>	5,0	5,12x10 <sup>-7</sup>	<b>LPP</b>
rs10933728	3:194027568	intronic, regulierende Region	G/A	0,03	7,0	5,62x10 <sup>-6</sup>	26,1	2,03x10 <sup>-6</sup>	<b>LINC00887</b>
rs72862231	3:37853059	intronic; NCT <sup>2</sup>	A/T	0,05	4,4	1,73x10 <sup>-6</sup>	7,8	3,37x10 <sup>-6</sup>	<i>ITGA9</i> <i>ITGA9-AS1</i>
rs115550031	4:856102	intronic; NCT <sup>2</sup>	A/G	0,02	13,8	2,45x10 <sup>-6</sup>	17,6	7,41x10 <sup>-7</sup>	<b>GAK</b>
rs62369989	5:117409248	intronic; NCT <sup>2</sup>	G/T	0,26	2,1	7,98x10 <sup>-6</sup>	2,0	4,07x10 <sup>-5</sup>	<b>LOC102467224</b>
rs115036193	6:33000554	intronic	T/C	0,01	16,2	2,21x10 <sup>-6</sup>	11,3	2,57x10 <sup>-5</sup>	<i>HLA-DOA</i> <i>HLA-DPA1</i>
rs117983287	9:80020874	missense	A/C	0,01	18,2	8,16x10 <sup>-8</sup>	12,1	2,18x10 <sup>-6</sup>	<b>VPS13A</b>
rs150811371	12:23661042	intergenic	A/G	0,08	3,4	2,93x10 <sup>-6</sup>	4,0	4,46x10 <sup>-7</sup>	<i>ETNK1</i> <i>SOX5</i>
rs945177	13:27621985	intergenic	A/G	0,02	14,7	1,31x10 <sup>-6</sup>	12,4	5,46x10 <sup>-6</sup>	<i>GPR12</i> <i>USP12</i>
rs9529561	13:69899506	intergenic	G/A	0,08	3,9	3,34x10 <sup>-7</sup>	3,6	1,68x10 <sup>-8</sup>	<i>LINC00550</i> <i>KLHL1</i>
rs2641697	16:84885777	intronic; NCT <sup>2</sup>	C/G	0,36	0,5	5,99x10 <sup>-6</sup>	2,0	2,27x10 <sup>-5</sup>	<b>CRISPLD2</b>
rs7211184	17:14257083	intergenic, regulierende Region	G/C	0,28	0,5	9,43x10 <sup>-6</sup>	2,0	5,04x10 <sup>-6</sup>	<i>HS3ST3B1</i> <i>CDRT7</i>

<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>nicht-kodierende Transkriptvariante <sup>3</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>4</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>5</sup>OR („odds ratio“) für das Modell 1: korrigiert für Geschlecht, Alter, 3 PCAs <sup>6</sup>OR („odds ratio“) für das Modell 2: korrigiert für Geschlecht, Alter, drei Hauptkomponenten, APACHE II <sup>7</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens

Anhang C5: Beste Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im dominanten Modell für die primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>2</sup>	MAF <sup>3</sup>	OR <sup>4</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>5</sup>
rs58764888	3:11217691	intronic	A/T	0,02	12,6	1,19x10 <sup>-6</sup>	<b>HRH1</b>
rs72862231	3:37853059	intronic	A/T	0,05	4,9	4,26x10 <sup>-6</sup>	<b>ITGA9,</b> <b>ITGA9-AS1</b>
rs2624844	3:49997064	intronic	C/T	0,49	0,4	4,53x10 <sup>-6</sup>	<b>RBM6</b>
rs10933746	3:103879742	intergenic	A/G	0,13	0,0	1,21x10 <sup>-6</sup>	<b>ZPLD1,</b> <b>MIR548A3</b>
rs150062338	3:188004948	intronic; regulierende Region	T/C	0,01	38,6	2,32x10 <sup>-7</sup>	<b>LPP</b>
rs10933728	3:194027568	intronic	G/A	0,03	7,4	3,95x10 <sup>-6</sup>	<b>LINC00887</b>
rs115550031	4:856102	intronic	A/G	0,02	13,8	2,46x10 <sup>-6</sup>	<b>GAK</b>
rs80267870	4:181273249	intergenic	A/C	0,20	0,4	6,14x10 <sup>-6</sup>	<b>LINC01098,</b> <b>LINC00290</b>
rs115040998	6:33007111	intergenic	A/G	0,01	16,2	2,21x10 <sup>-6</sup>	<b>HLA-DOA,</b> <b>HLA-DPA1</b>
rs117983287	9:80020874	missense	A/C	0,01	18,2	8,16x10 <sup>-8</sup>	<b>VPS13A</b>
rs2130719	12:19133136	intergenic	G/C	0,18	0,1	4,05x10 <sup>-7</sup>	<b>CAPZA3,</b> <b>PLEKHA5</b>
rs675206	12:31012485	intergenic	G/A	0,09	0,0	2,7x10 <sup>-6</sup>	<b>LINC00941,</b> <b>TSPAN11</b>
rs461075	12:73060382	intergenic	T/C	0,05	0,0	6,74x10 <sup>-6</sup>	<b>TRHDE,</b> <b>LOC101928137</b>
rs945177	13:27621985	intergenic	A/G	0,02	14,7	1,31x10 <sup>-6</sup>	<b>GPR12,</b> <b>USP12</b>
rs563520	13:30536035	intergenic	G/A	0,09	0,0	2,13x10 <sup>-6</sup>	<b>LINC00544,</b> <b>KATNAL1</b>
rs9529561	13:69899506	intergenic	G/A	0,08	4,4	1,29x10 <sup>-7</sup>	<b>LINC00550,</b> <b>KLHL1</b>
rs2646129	16:84887244	intronic	T/C	0,34	0,2	1,64x10 <sup>-6</sup>	<b>CRISPLD2</b>
rs7226075	17:14256703	intergenic	T/C	0,28	0,4	8,37x10 <sup>-6</sup>	<b>HS3ST3B1,</b> <b>CDRT7</b>
rs7209446	17:49933463	intronic	C/T	0,10	2,9	6,03x10 <sup>-6</sup>	<b>CA10</b>
rs12958583	18:70949450	intergenic	G/A	0,21	0,0	3,63x10 <sup>-8</sup>	<b>LOC400655,</b> <b>LOC100505817</b>

rs2016542	20:11144484	intergenic	C/T	0,34	2,5	4,23x10 <sup>-6</sup>	LOC101929413, LOC339593
-----------	-------------	------------	-----	------	-----	-----------------------	----------------------------

<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>3</sup>MAF:„minor allele frequency“ <sup>4</sup>OR:„odds ratio“ <sup>5</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens

Anhang C6: Beste Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im heterozygoten Modell für die primäre Zielgröße 28 Tage Mortalität

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>3</sup>	MAF <sup>4</sup>	OR <sup>5</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>6</sup>
rs58764888	3:11217691	intronic	A/T	0,02	13,3	1,26x10 <sup>-6</sup>	<b>HRH1</b>
rs13095741	3:37784525	intronic	T/G	0,02	10,2	7,48x10 <sup>-6</sup>	<b>ITGA9</b>
rs150062338	3:188004948	intronic, regulierende Region	T/C	0,01	38,6	2,32x10 <sup>-7</sup>	<b>LPP</b>
rs10933728	3:194027568	intronic	G/A	0,03	7,6	3,29x10 <sup>-6</sup>	<b>LINC00887</b>
rs115550031	4:856102	intronic	A/G	0,02	13,9	2,43x10 <sup>-6</sup>	<b>GAK</b>
rs16867688	4:23487489	intergenic	G/A	0,02	10,0	4,45x10 <sup>-6</sup>	<i>MIR548AJ2,</i> <i>PPARGC1A</i>
rs4397274	6:7065950	intergenic	A/C	0,04	5,8	6,46x10 <sup>-6</sup>	<i>LY86,</i> <i>RREB1</i>
rs115036193	6:33000554	intergenic	T/C	0,01	16,2	2,21x10 <sup>-6</sup>	<i>HLA-DOA,</i> <i>HLA-DPA1</i>
rs75956120	6:90771503	intronic	T/C	0,09	3,8	4,15x10 <sup>-6</sup>	<b>BACH2</b>
rs10505716	8:140598351	intergenic	A/T	0,22	2,6	2,80x10 <sup>-6</sup>	<i>COL22A1,</i> <i>KCNK9</i>
rs117983287	9:80020874	missense	A/C	0,01	18,2	8,16x10 <sup>-8</sup>	<b>VPS13A</b>
rs117999215	10:72258356	intronic	C/G	0,05	4,6	5,43x10 <sup>-6</sup>	<b>PALD1</b>
rs945177	13:27621985	intergenic	A/G	0,02	14,7	1,31x10 <sup>-6</sup>	<i>GPR12,</i> <i>USP12</i>
rs9529561	13:69899506	intergenic	G/A	0,08	4,6	9,24x10 <sup>-8</sup>	<i>LINC00550,</i> <i>KLHL1</i>
chr14:59094540:D	14:59094540		A/AAT	0,05	4,8	6,02x10 <sup>-6</sup>	<i>KIAA0586,</i> <i>DACT1</i>
rs9910102	17:49932322	intronic	C/T	0,10	3,2	1,76x10 <sup>-6</sup>	<b>CA10</b>
rs45440199	19:46002766	intronic; NCT <sup>2</sup>	T/G	0,16	2,6	7,51x10 <sup>-6</sup>	<b>PPM1N</b>

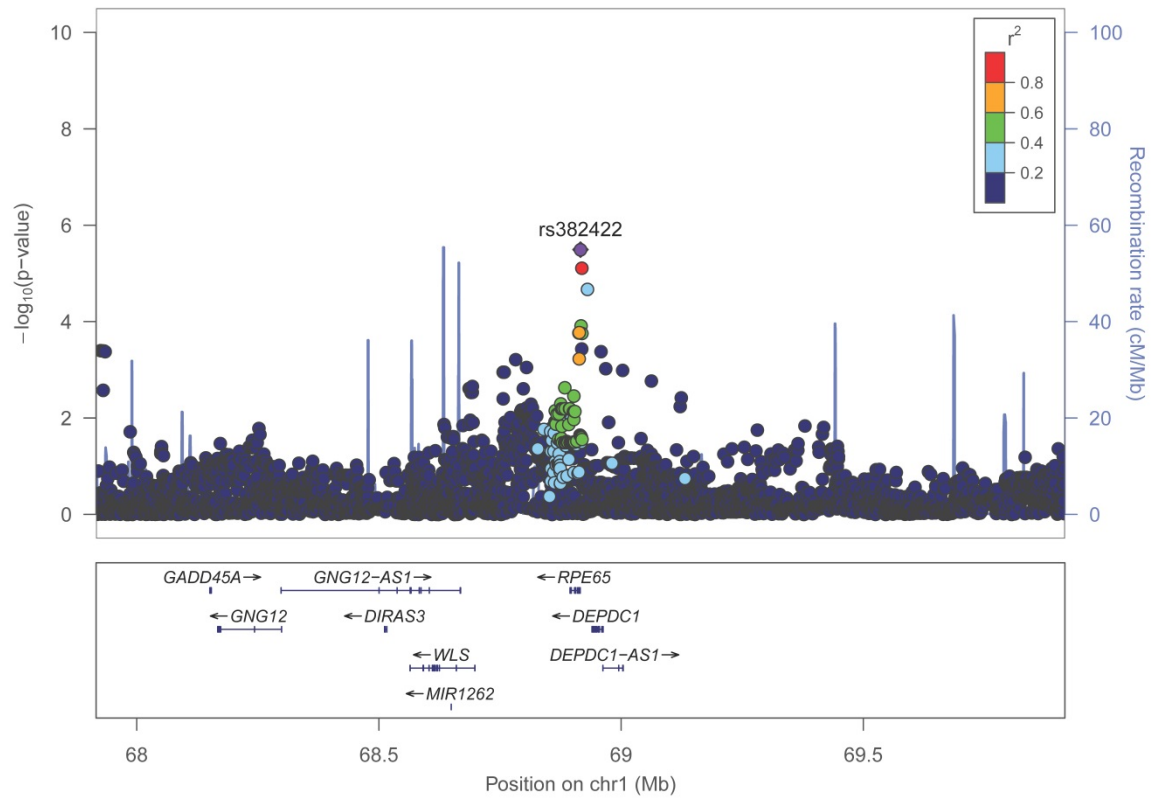
<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>nicht-kodierende Transkriptvariante <sup>3</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>4</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>5</sup>OR: „odds ratio“ <sup>6</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens



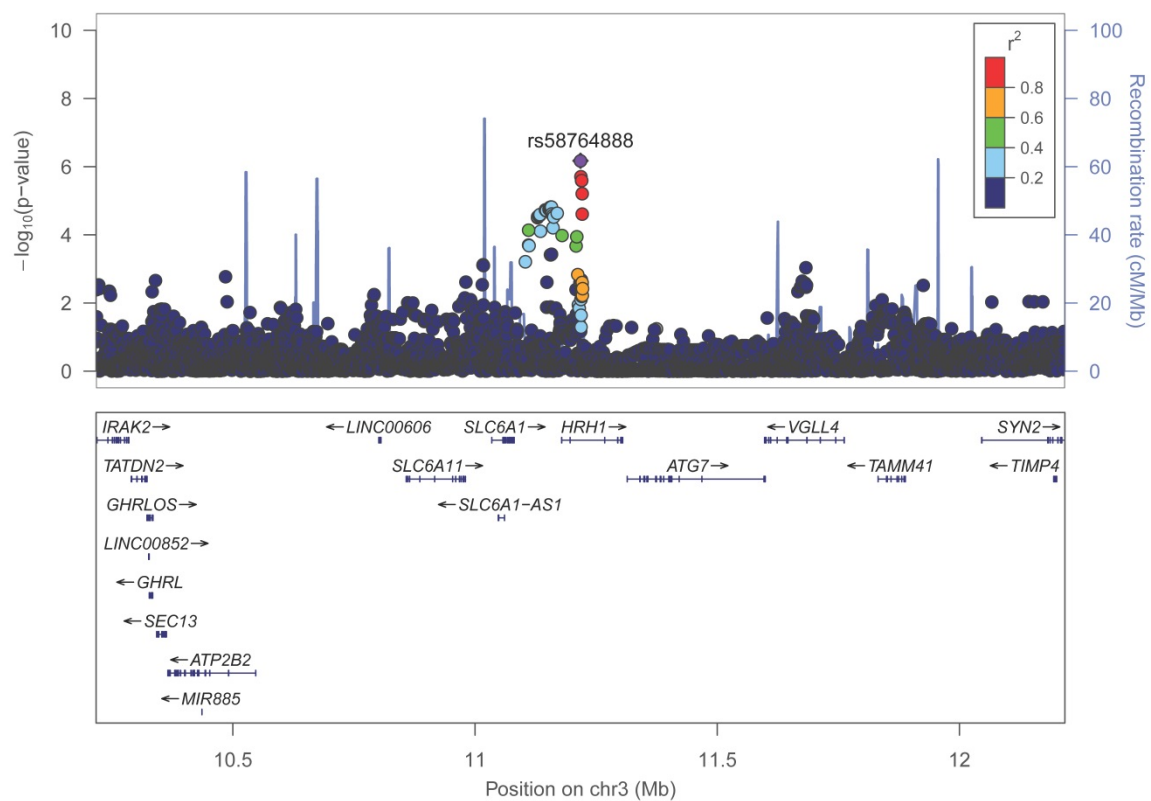
Anhang C7: Beste Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im rezessiven Modell bei der primären Zielgröße 28 Tage Mortalität

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>2</sup>	MAF <sup>3</sup>	OR <sup>4</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>5</sup>
rs2364187	3:37672481	intronic	G/A	0,24	7,0	8,56x10 <sup>-7</sup>	<b>ITGA9</b>
rs7428430	3:50174184	intergenic	T/C	0,46	2,8	8,20x10 <sup>-7</sup>	<i>RBM5,</i> <i>SEMA3F</i>
rs2398935	3:103845783	intergenic	G/A	0,13	21,0	6,35x10 <sup>-6</sup>	<i>ZPLD1,</i> <i>MIR548A3</i>
chr3:184204127:D	3:184204127		A/AAT	0,13	23,1	1,67x10 <sup>-6</sup>	<i>CHRD,</i> <i>EPHB3</i>
rs6830593	4:181263217	intergenic	A/G	0,21	2,5	2,71x10 <sup>-6</sup>	<i>LINC01098,</i> <i>LINC00290</i>
rs2402182	5:15769041	intronic	T/C	0,14	63,1	4,64x10 <sup>-7</sup>	<b>FBXL7</b>
rs17260186	5:79529595	intronic	A/G	0,46	3,3	3,11x10 <sup>-7</sup>	<b>SERINC5</b>
rs28623694	7:149534370	intergenic	G/T	0,37	4,3	2,72x10 <sup>-7</sup>	<i>SSPO,</i> <i>ZNF862</i>
rs2276048	11:71941212	synonym codon	G/A	0,17	18,2	8,08x10 <sup>-7</sup>	<b>INPPL1</b>
rs1949288	12:19158099	intergenic	T/G	0,17	19,4	1,46x10 <sup>-7</sup>	<i>CAPZA3,</i> <i>PLEKHA5</i>
rs17525387	14:33439678	intronic	G/T	0,11	149,2	1,17x10 <sup>-6</sup>	<b>NPAS3</b>
rs10469298	19:50024391	intronic	G/A	0,21	10,9	5,86x10 <sup>-7</sup>	<b>FCGRT</b>

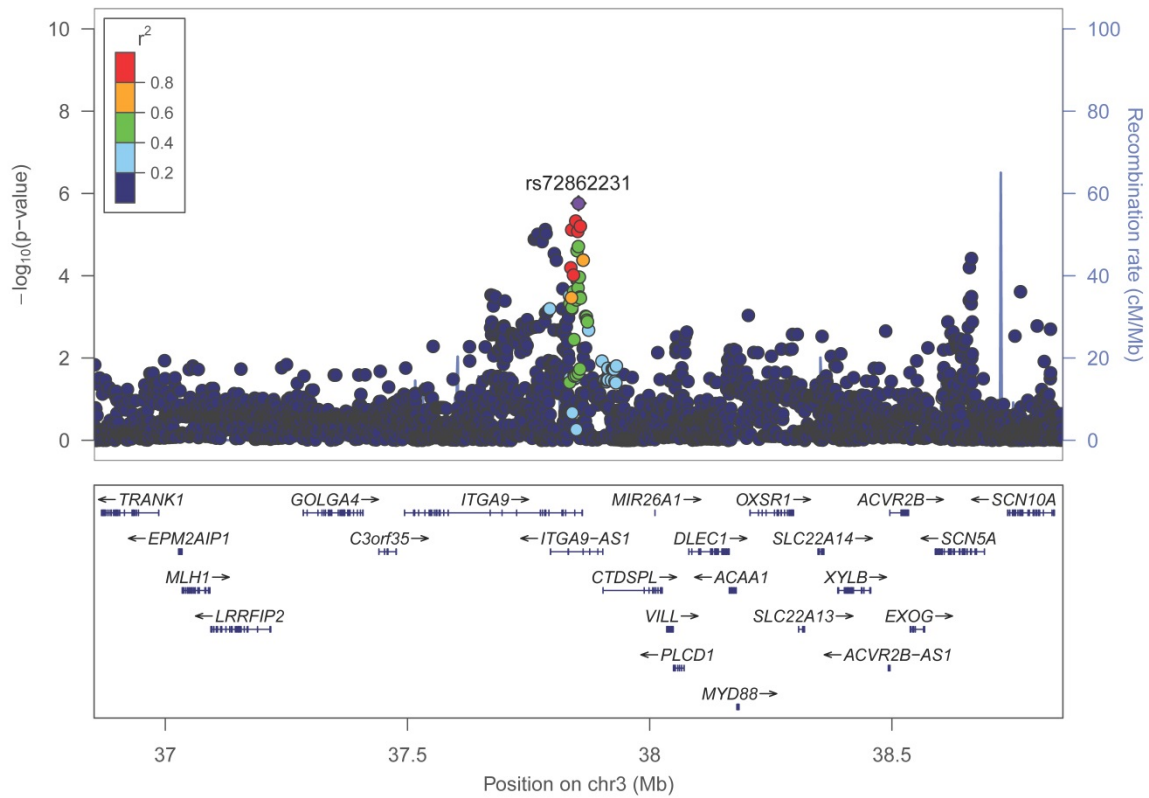
<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>3</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>4</sup>OR: „odds ratio“ <sup>5</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens



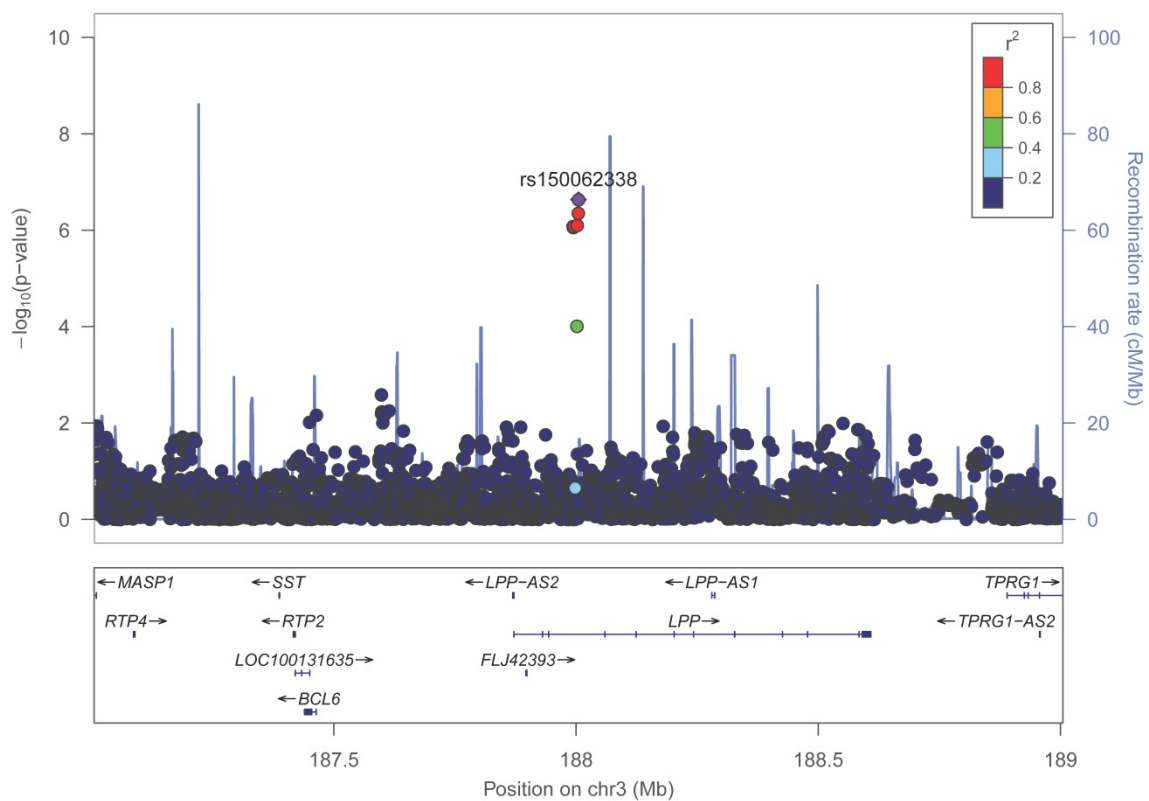
Anhang C8: Locuszoom-Plot für rs382422 in Chromosom 1 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell



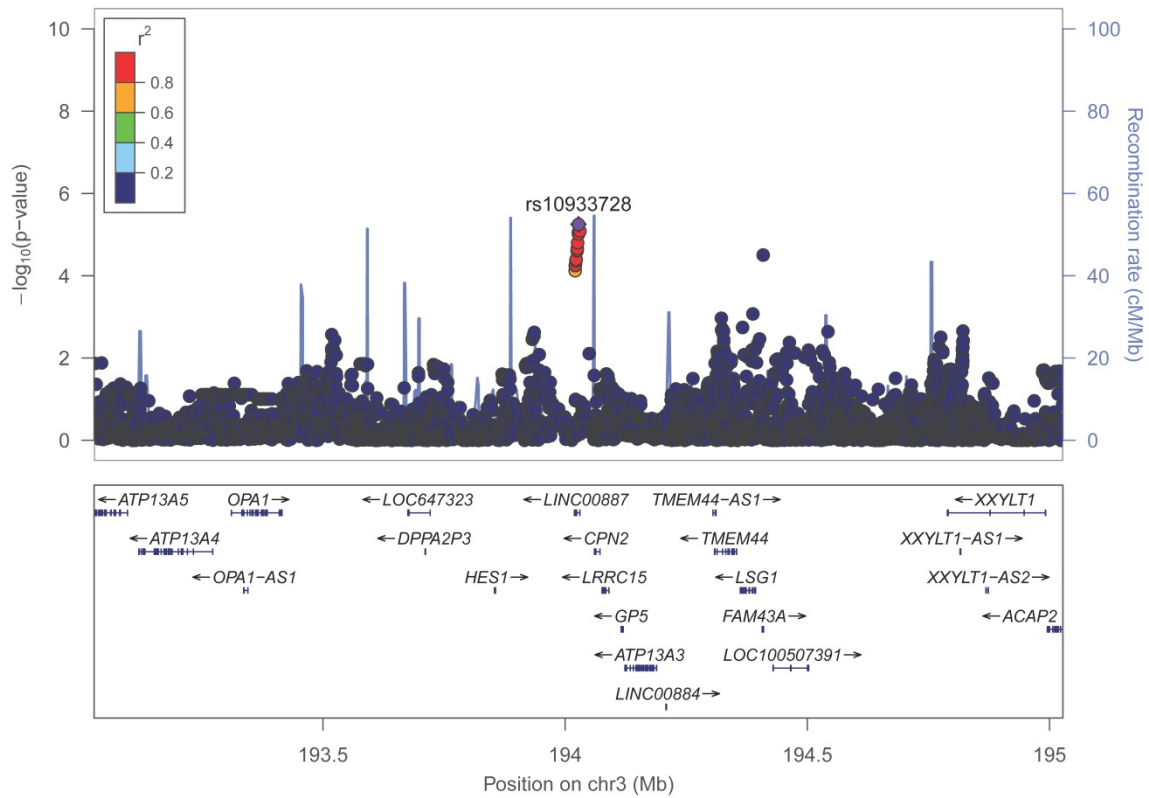
Anhang C9: Locuszoom-Plot für rs5876488 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell



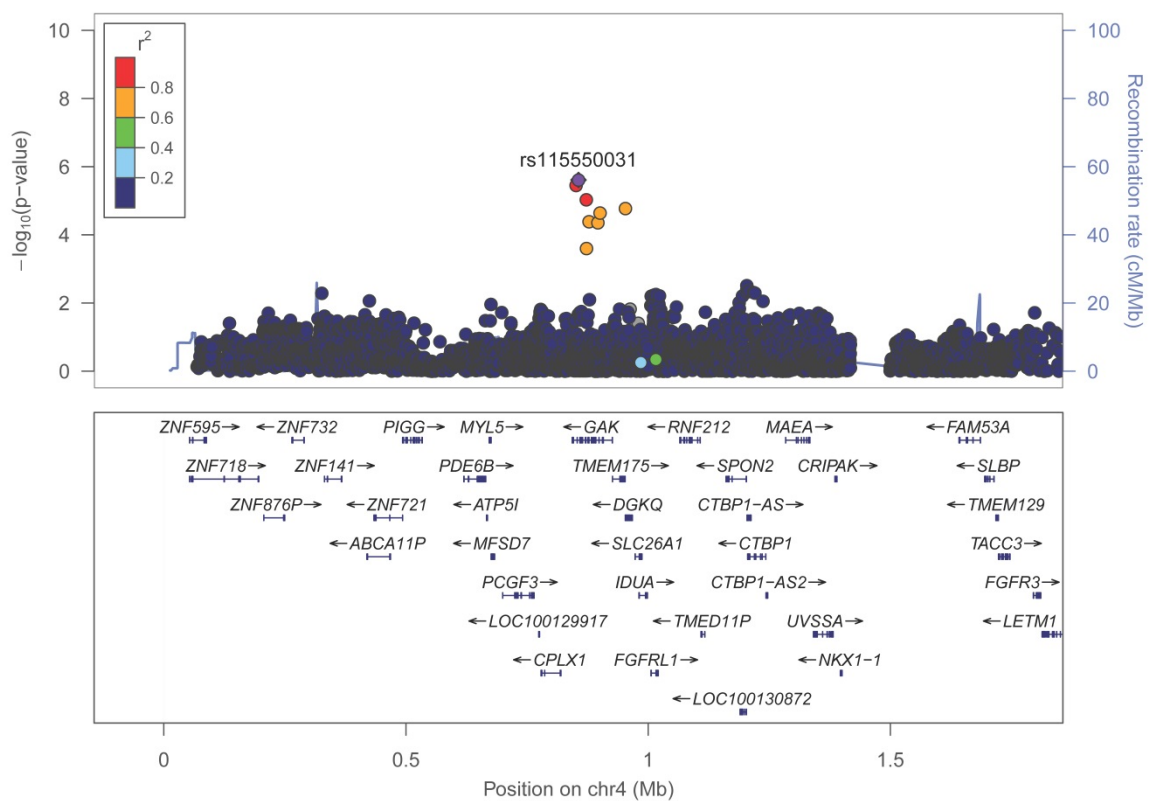
Anhang C10: Locuszoom-Plot für rs72862231 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell



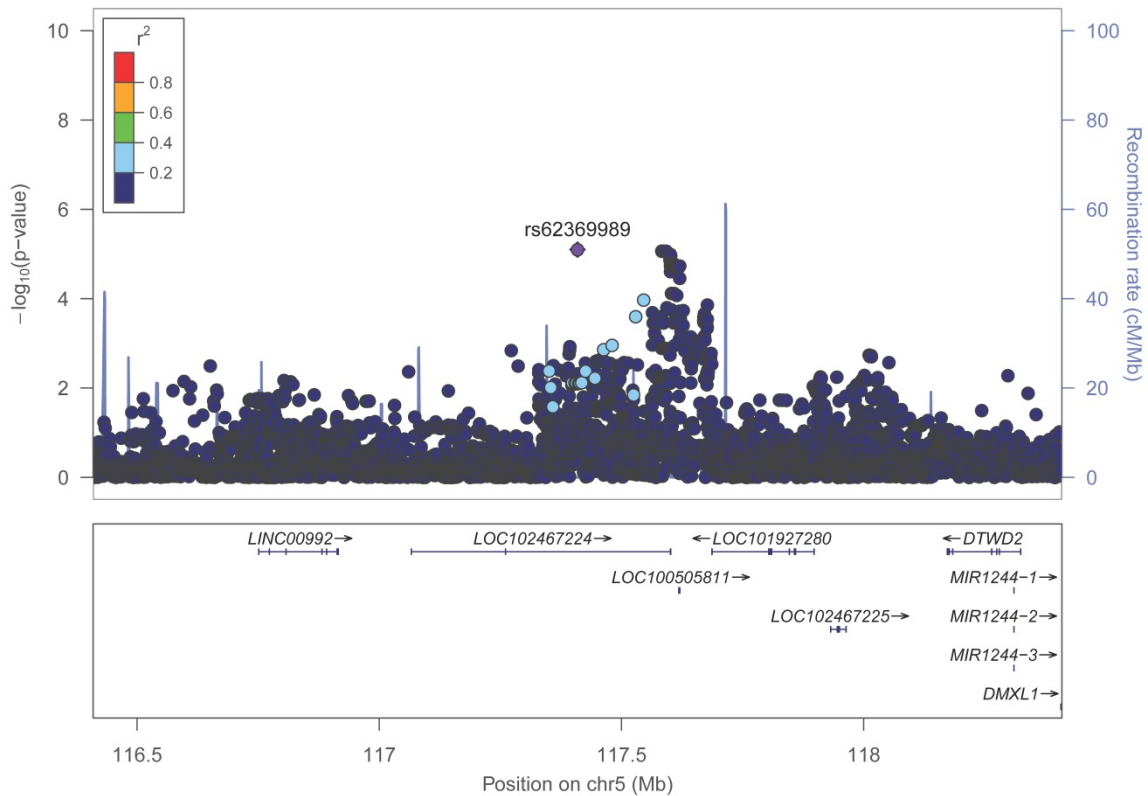
Anhang C11: Locuszoom-Plot für rs150062338 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell



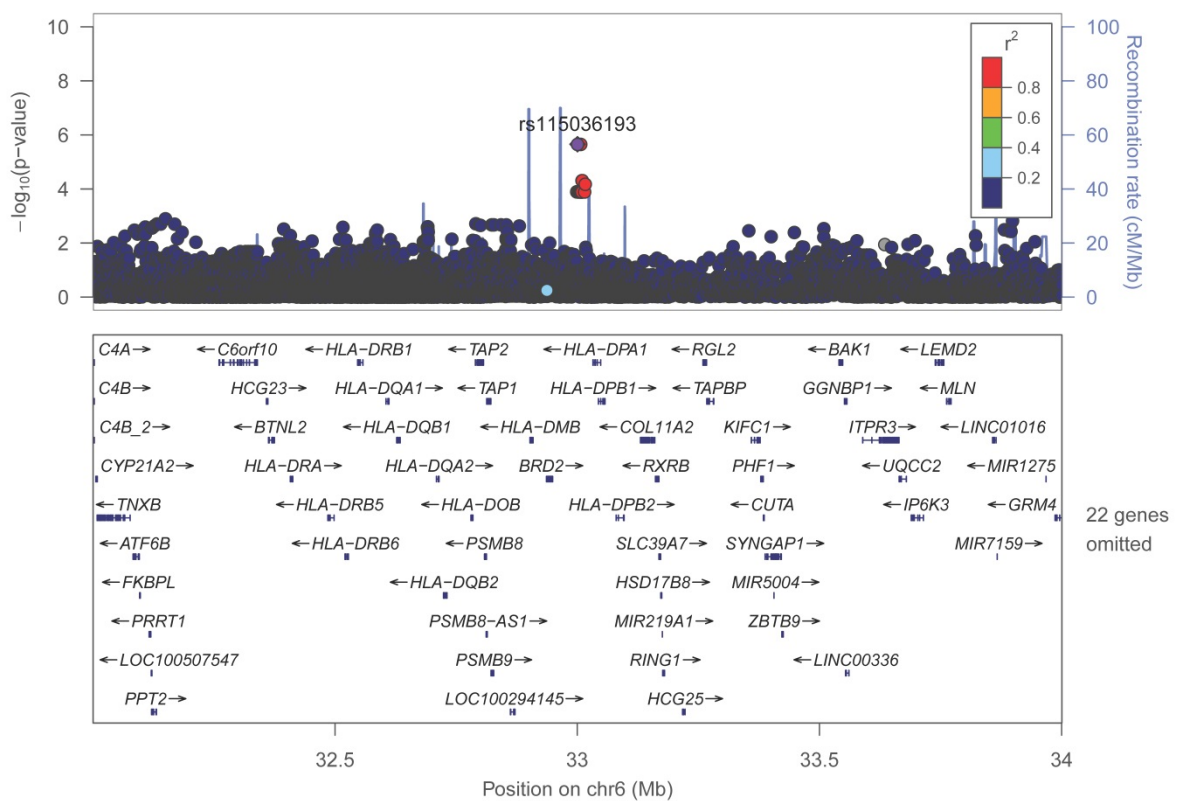
**Anhang C12: Locuszoom-Plot für rs10933728 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell**



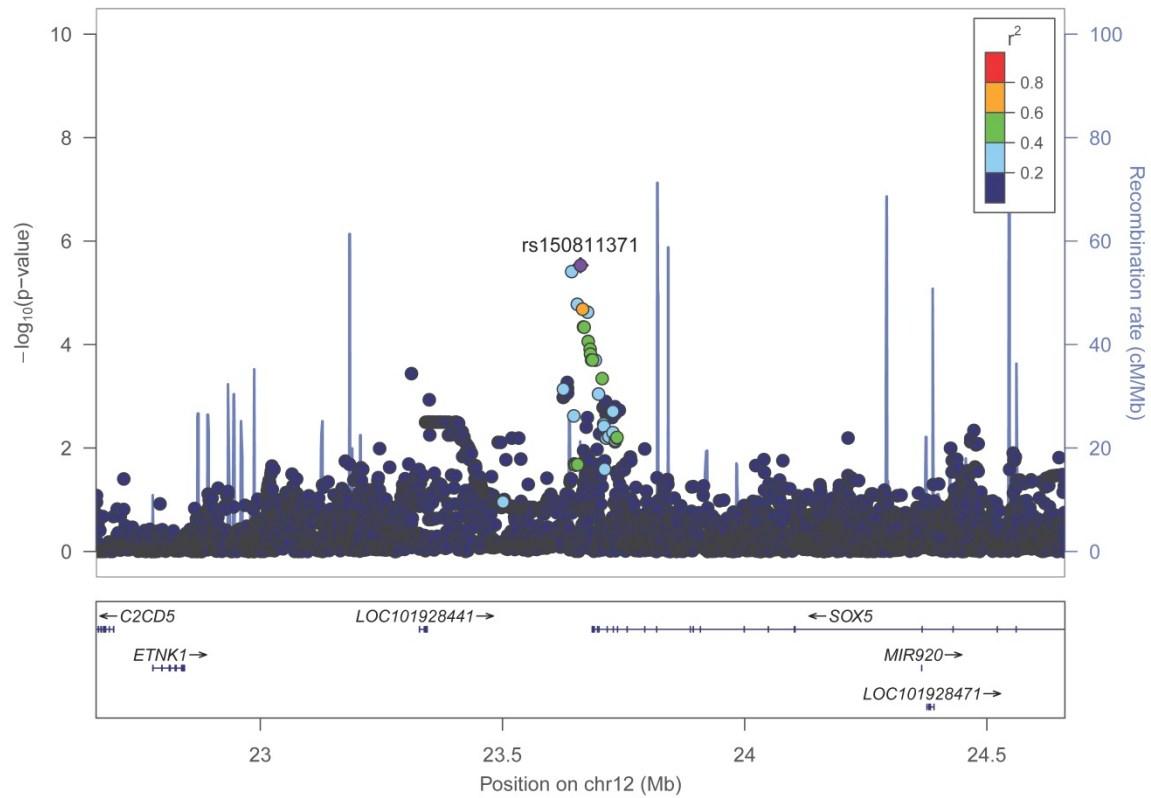
**Anhang C13: Locuszoom-Plot für rs115550031 in Chromosom 4 mit ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell**



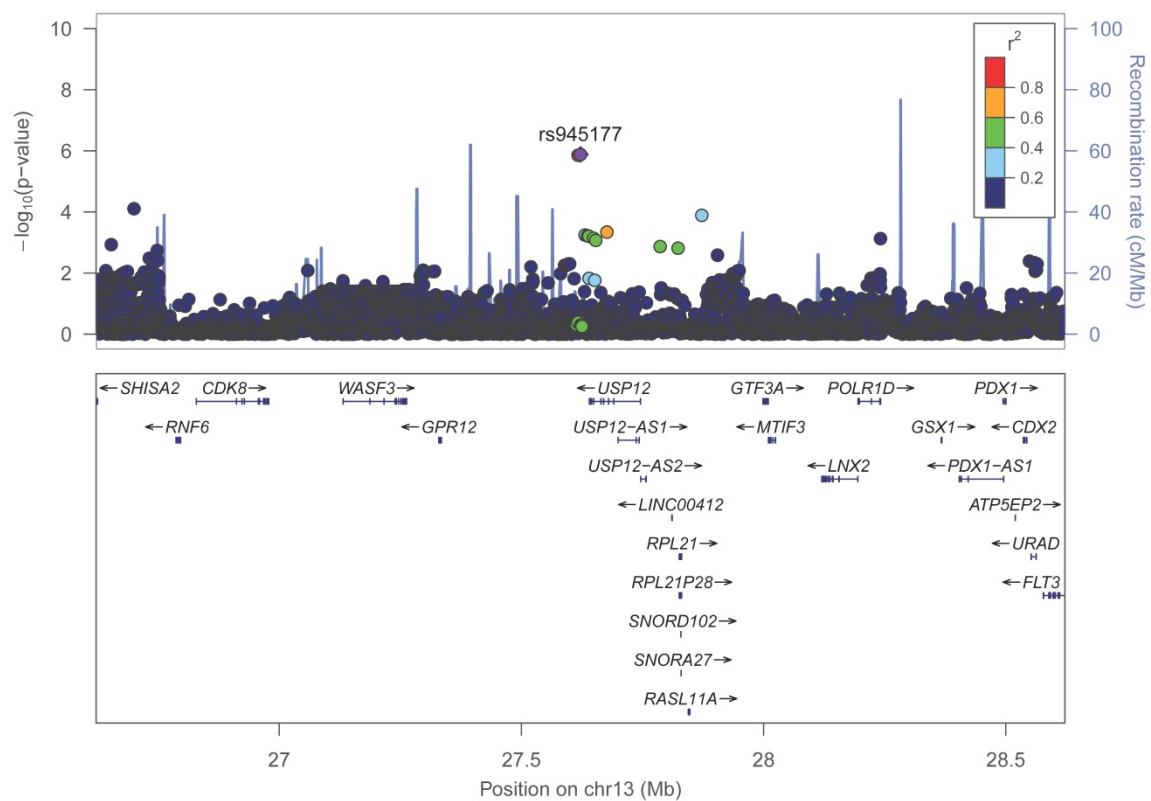
**Anhang C14: Locuszoom-Plot für rs62369989 in Chromosom 5 mit ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell**



**Anhang C15: Locuszoom-Plot für rs115036193 in Chromosom 6 mit ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell**

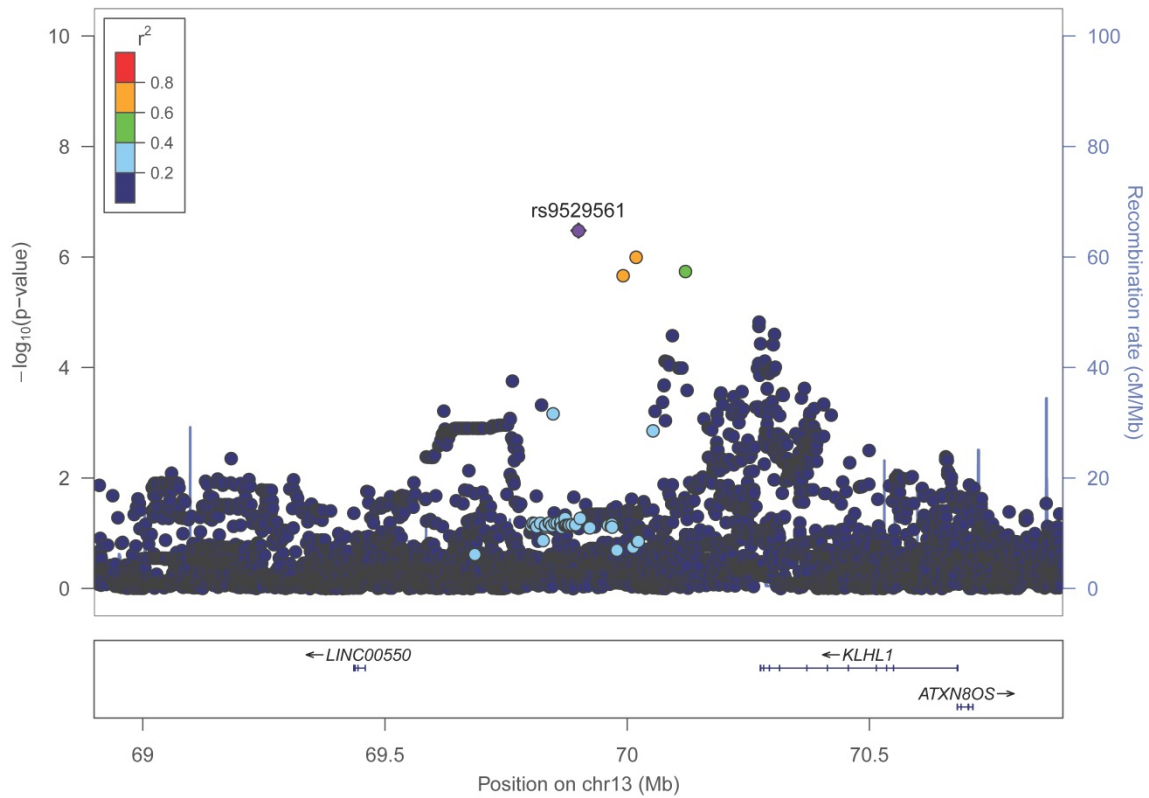


**Anhang C16: Locuszoom-Plot für rs150811371 in Chromosom 12 ( $\pm 1\text{Mb}$  als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell**

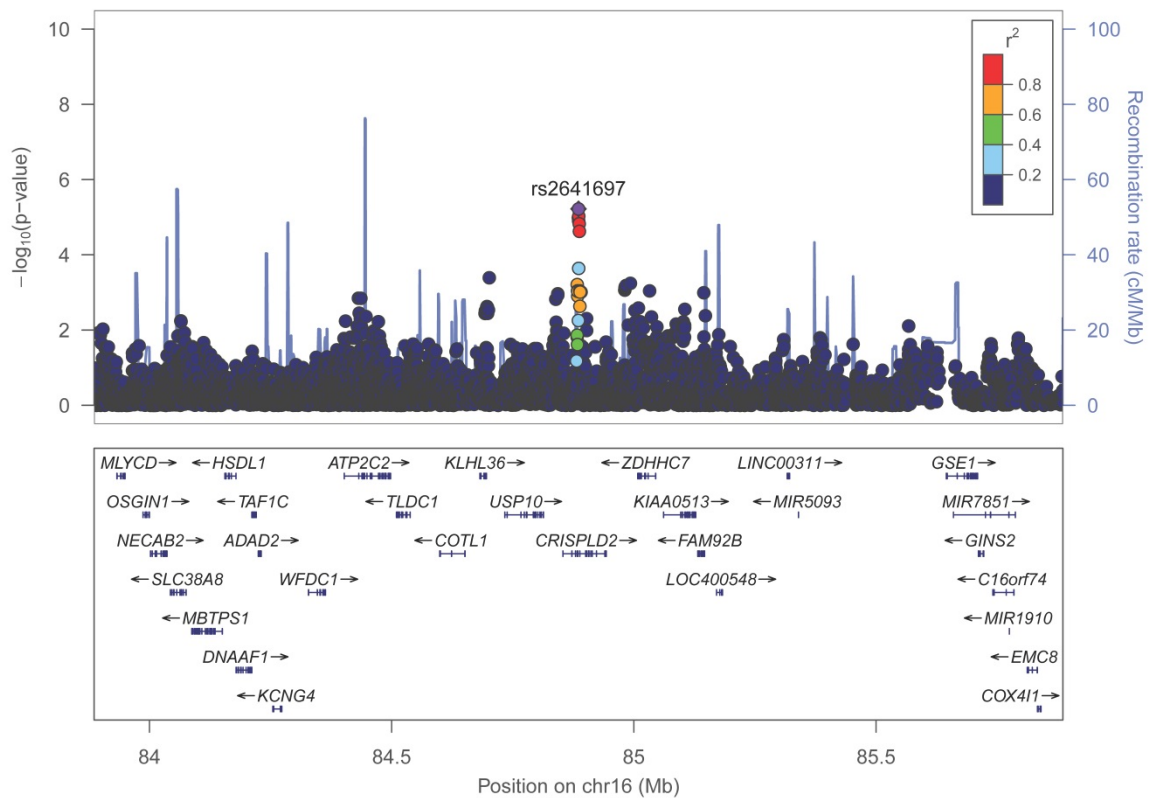


**Anhang C17: Locuszoom-Plot für rs945177 in Chromosom 13 ( $\pm 1\text{Mb}$  als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell**

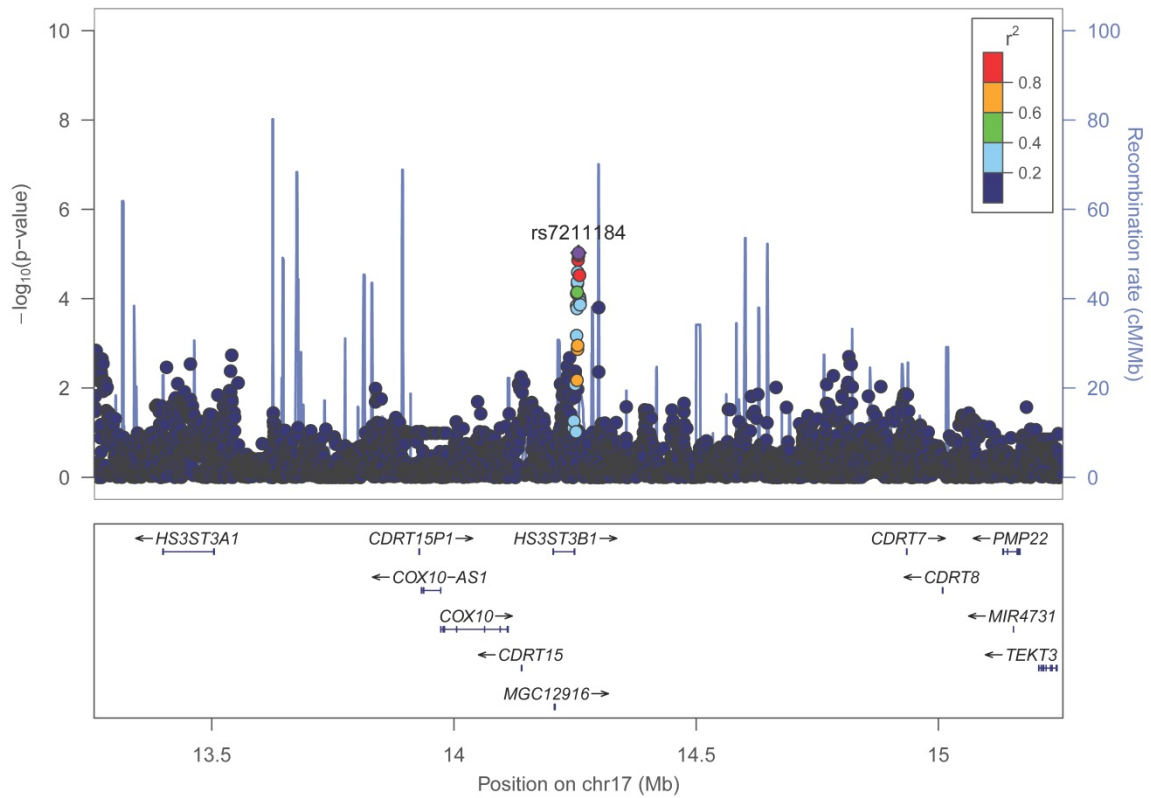




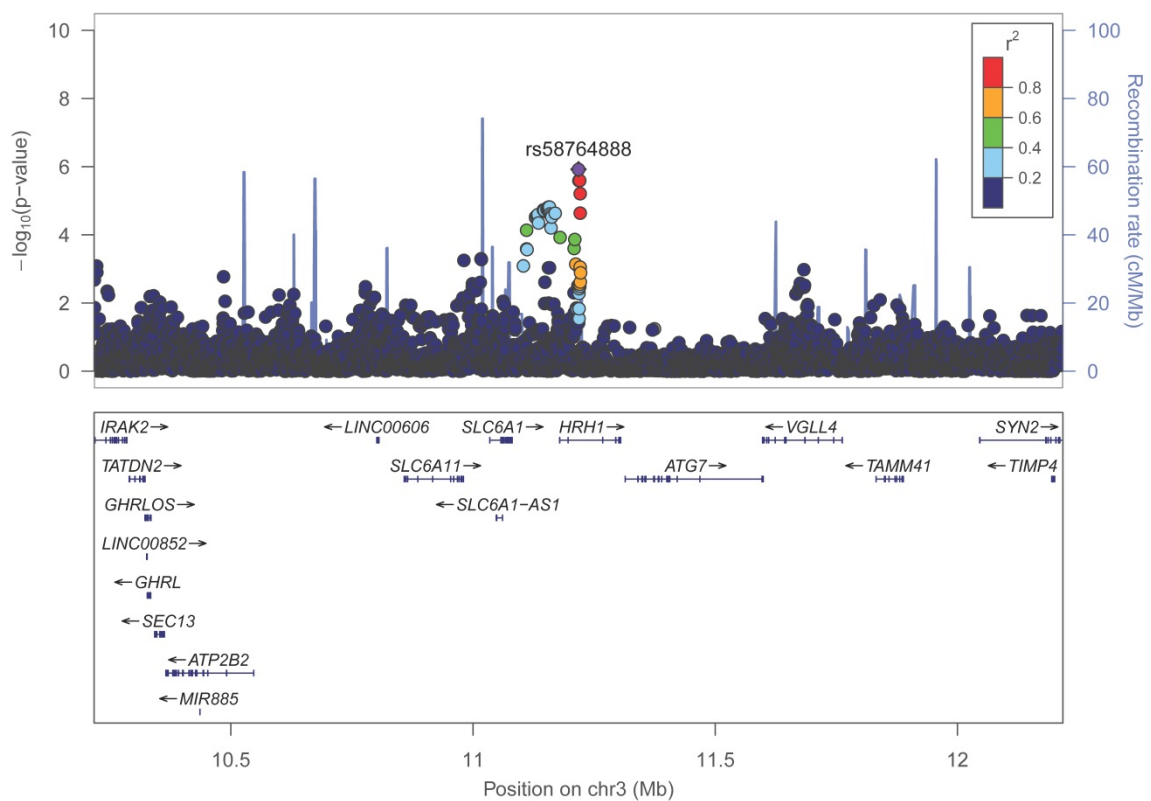
**Anhang C18: Locuszoom-Plot für rs9529561 in Chromosom 13 ( $\pm 1\text{Mb}$  als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell**



**Anhang C19: Locuszoom-Plot für rs2641697 in Chromosom 16 ( $\pm 1\text{Mb}$  als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell**

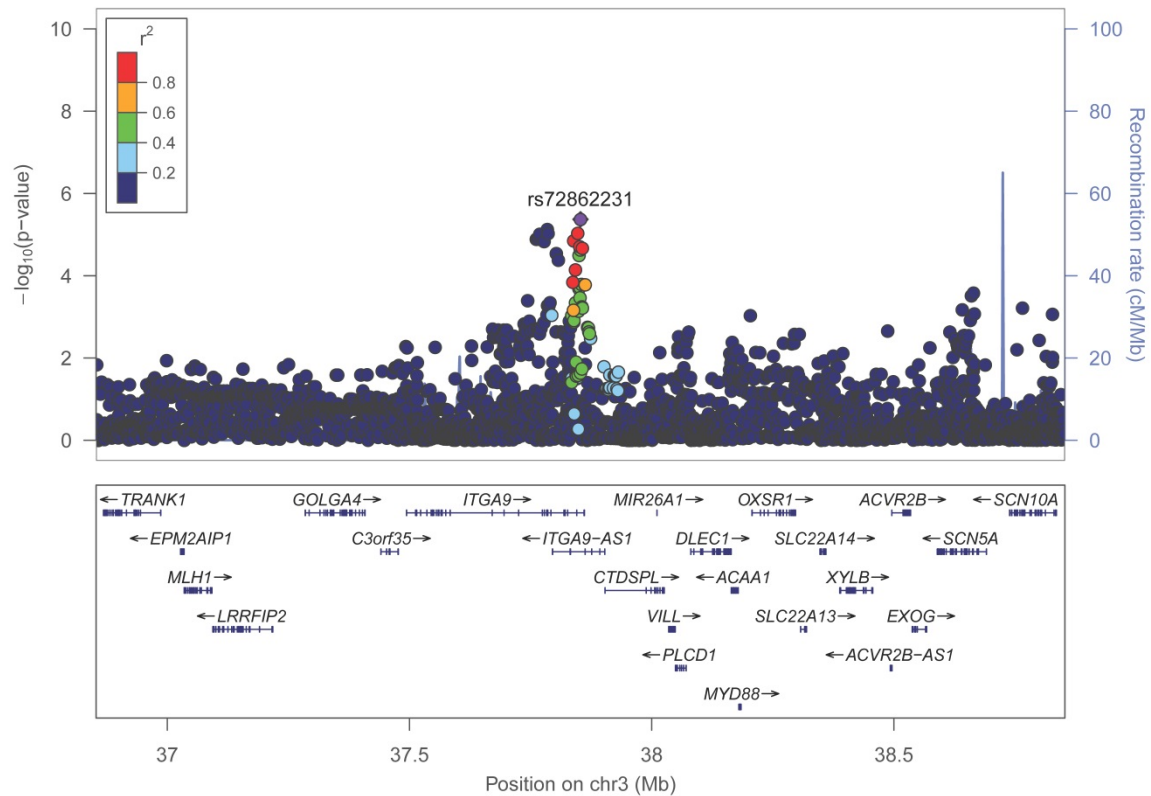


Anhang C20: Locuszoom-Plot für rs7211184 in Chromosom 17 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im additiven Modell

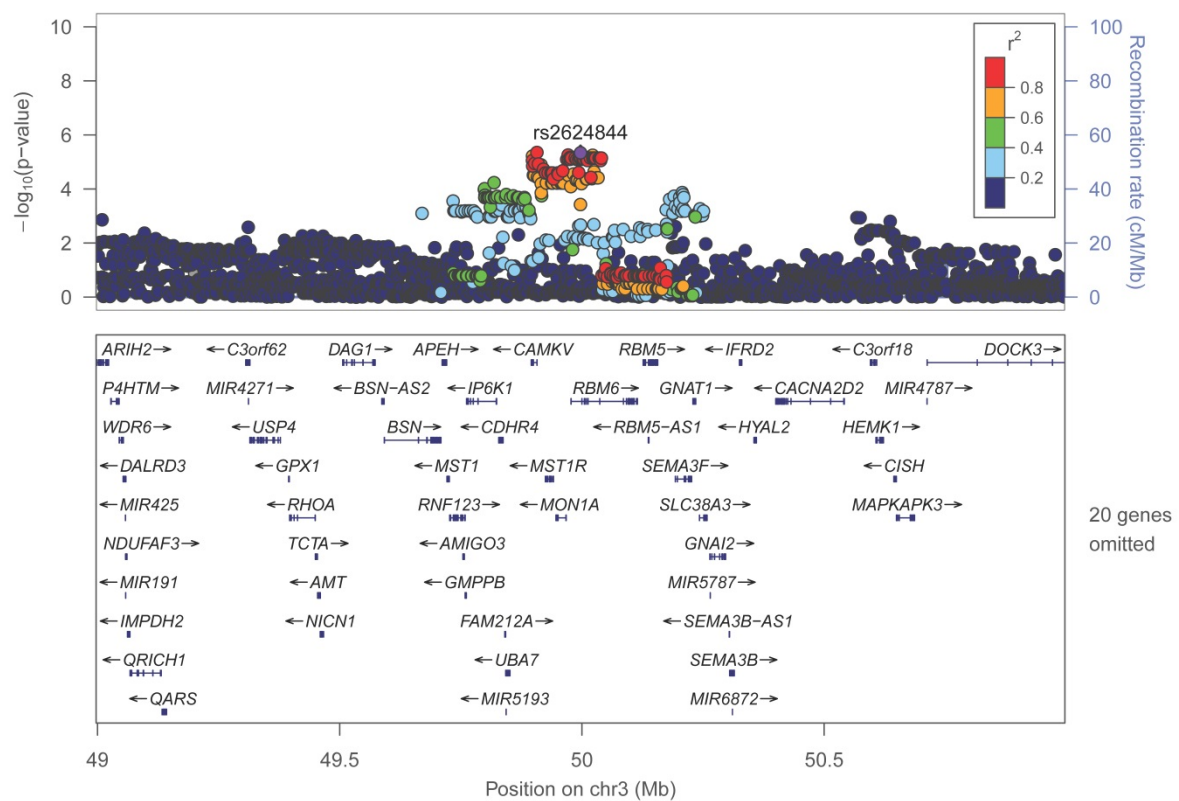


Anhang C21: Locuszoom-Plot für rs58764888 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell

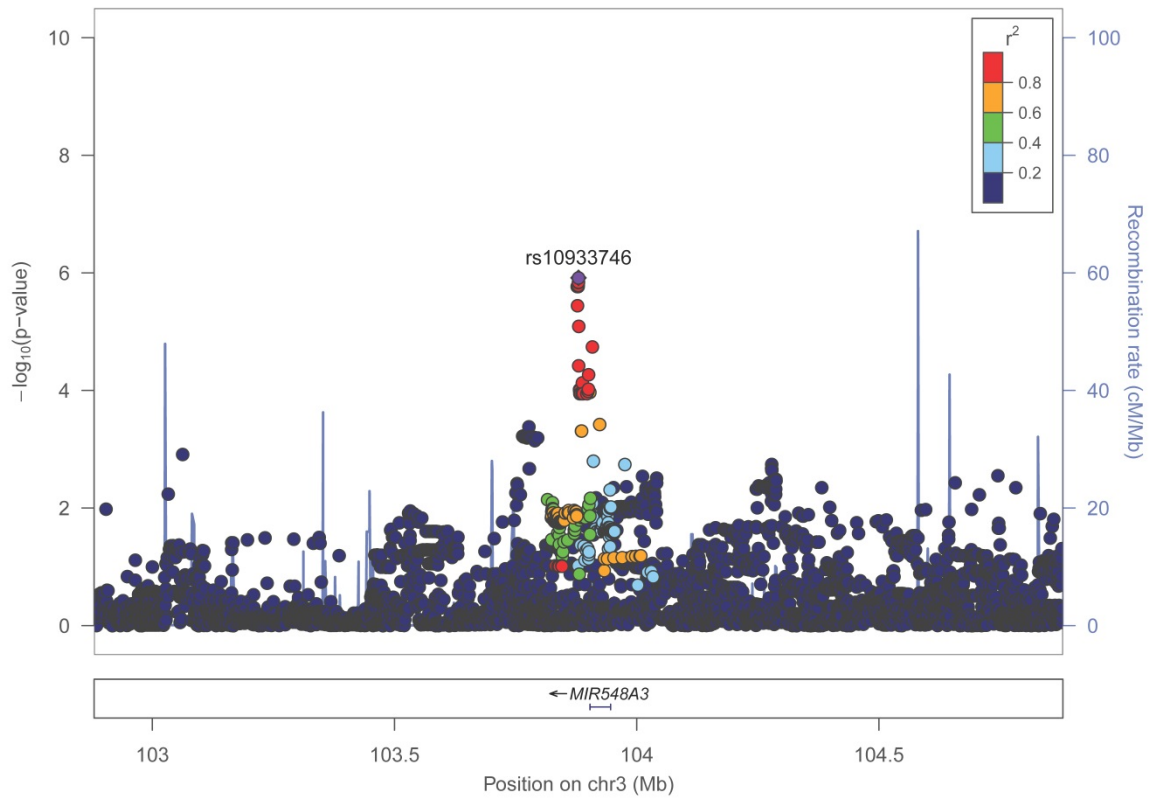




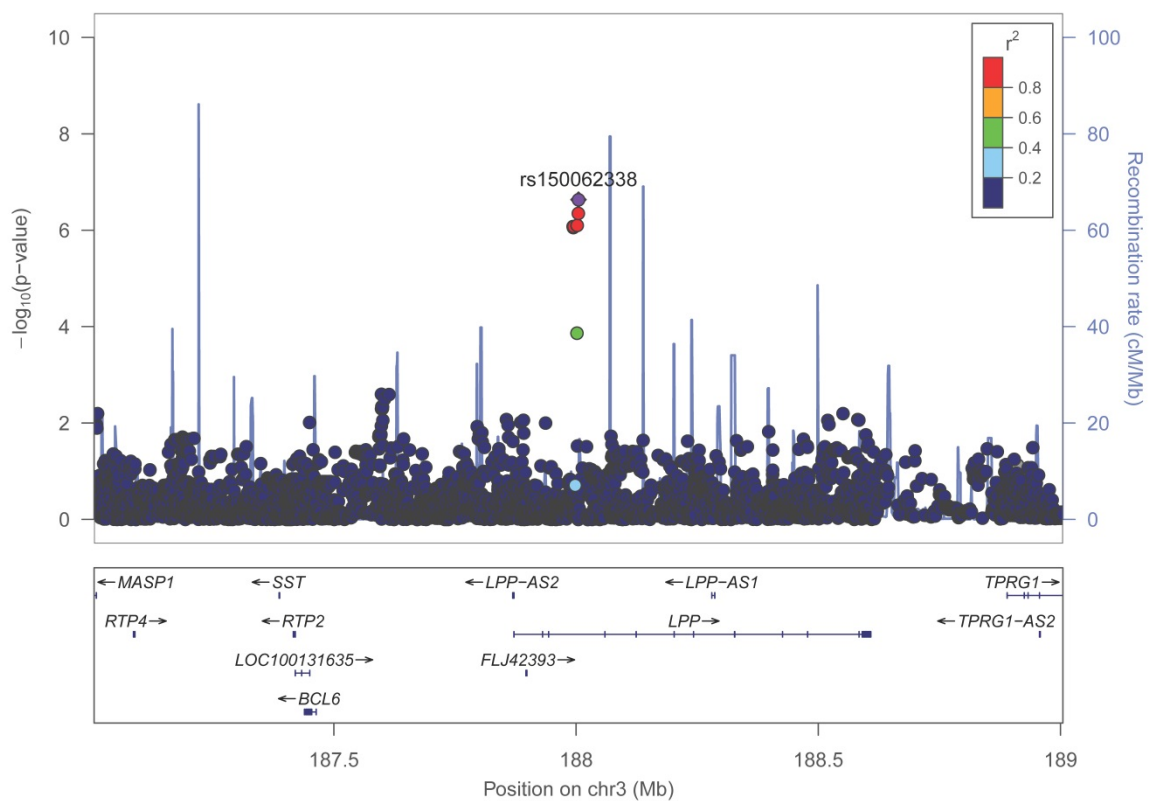
Anhang C22: Locuszoom-Plot für rs72862231 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell



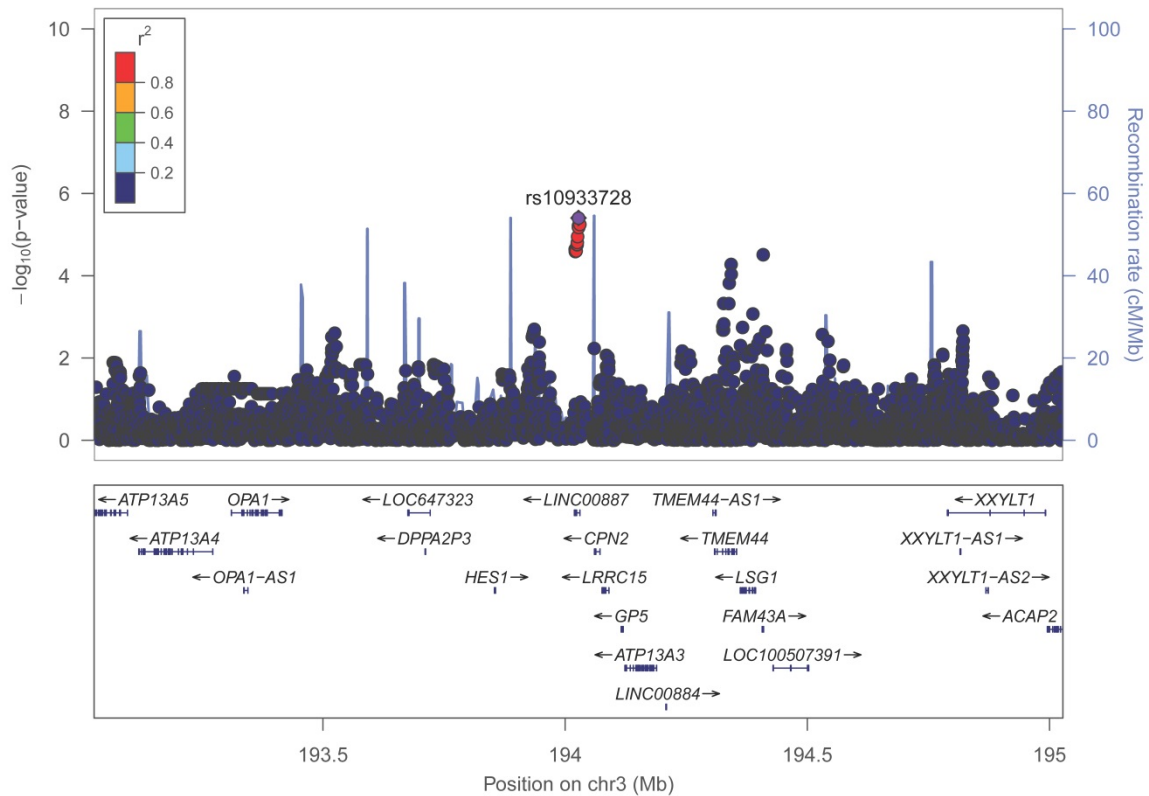
Anhang C23: Locuszoom-Plot für rs2624844 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell



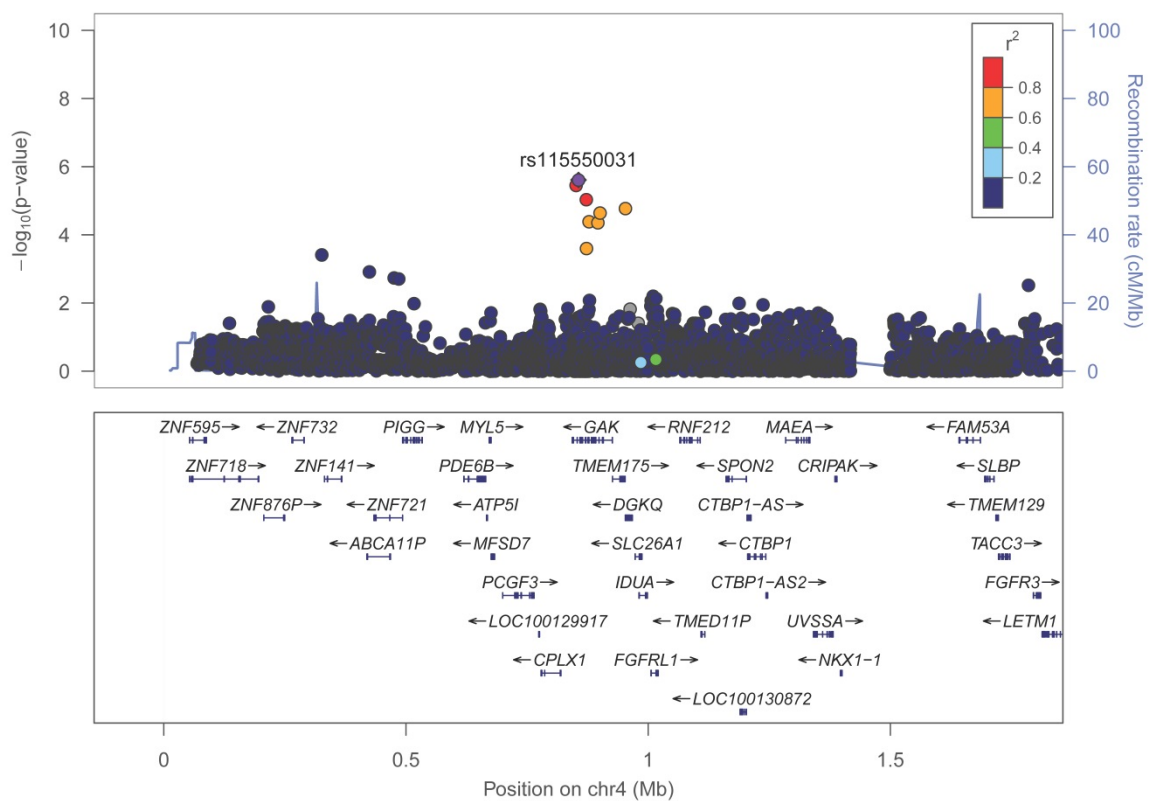
Anhang C24: Locuszoom-Plot für rs10933746 in Chromosom 3 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell



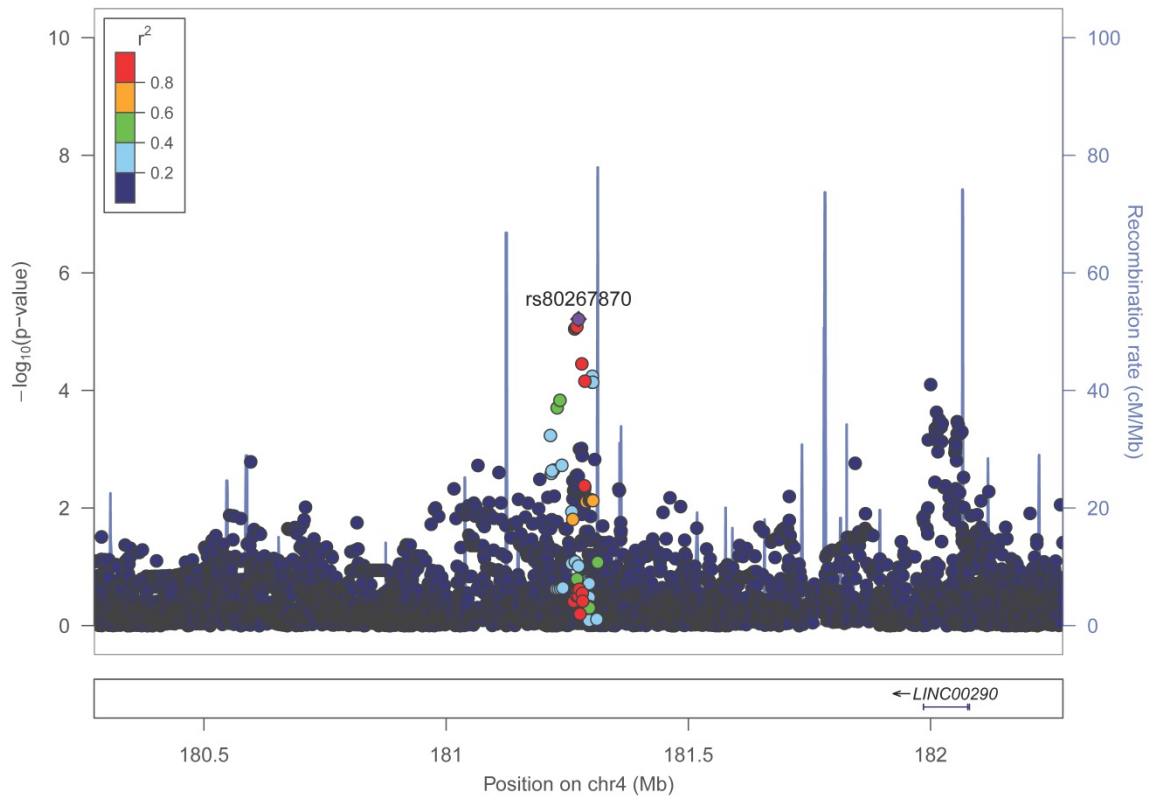
Anhang C25: Locuszoom-Plot für rs150062338 in Chromosom 3 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell



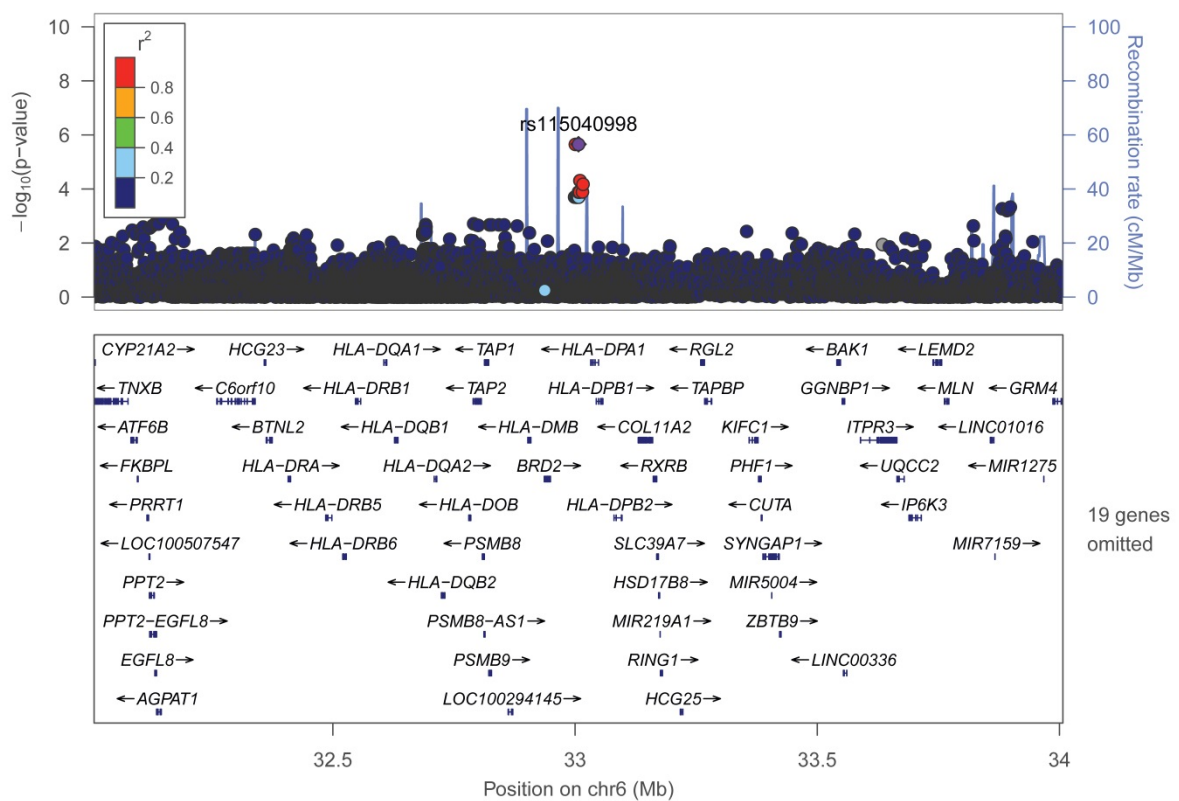
**Anhang C26: Locuszoom-Plot für rs10933728 in Chromosom 3 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell**



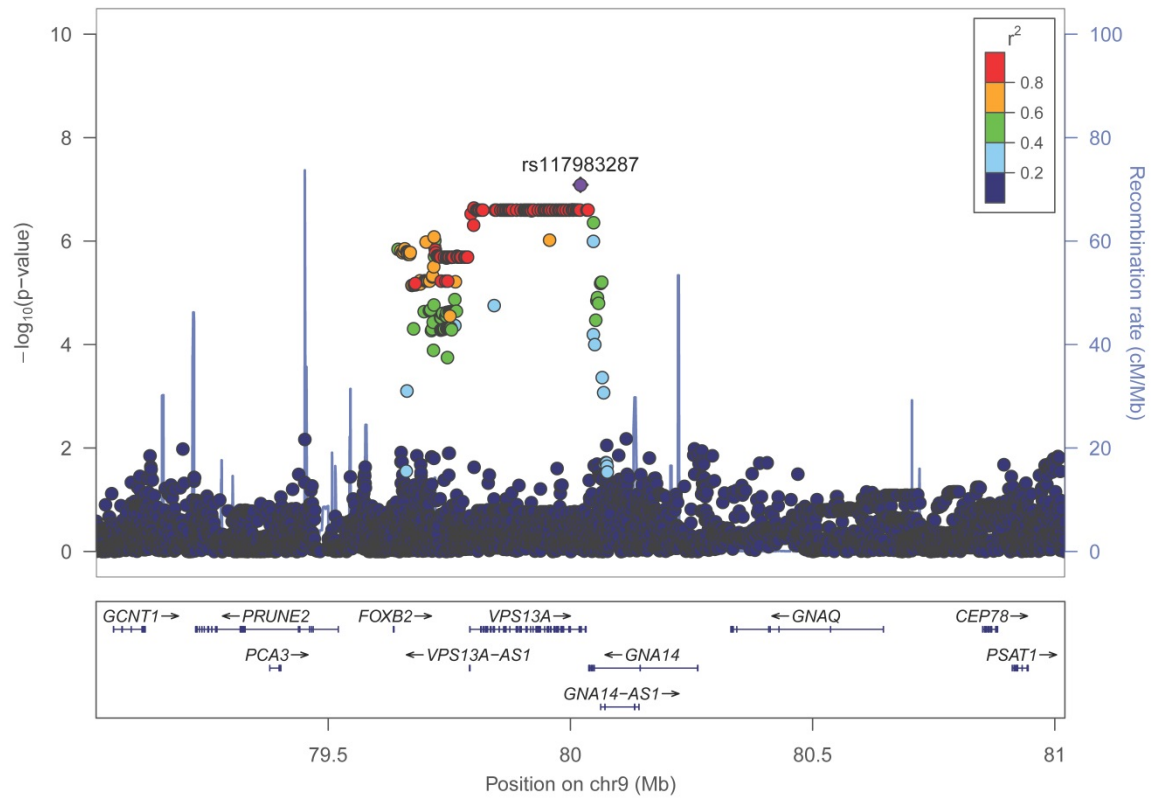
**Anhang C27: Locuszoom-Plot für rs115550031 in Chromosom 4 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell**



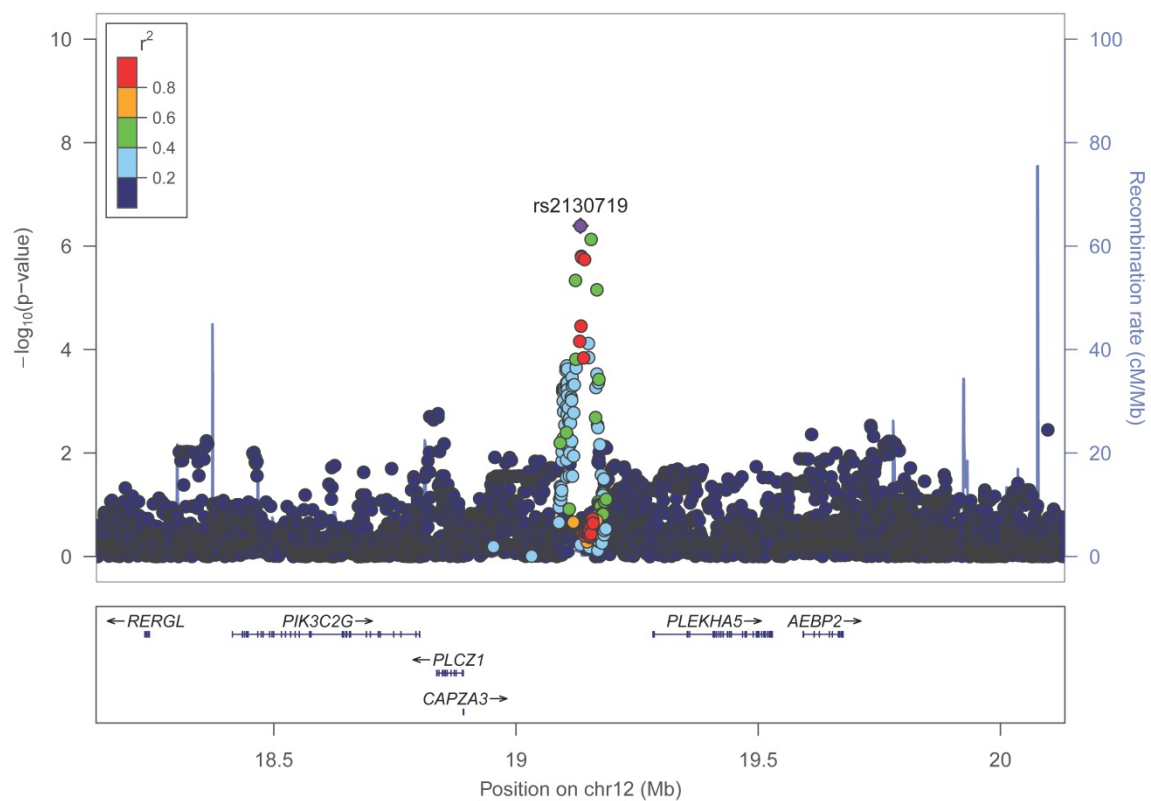
Anhang C28: Locuszoom-Plot für rs80267870 in Chromosom 4 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell



Anhang C29: Locuszoom-Plot für rs115040998 in Chromosom 6 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell

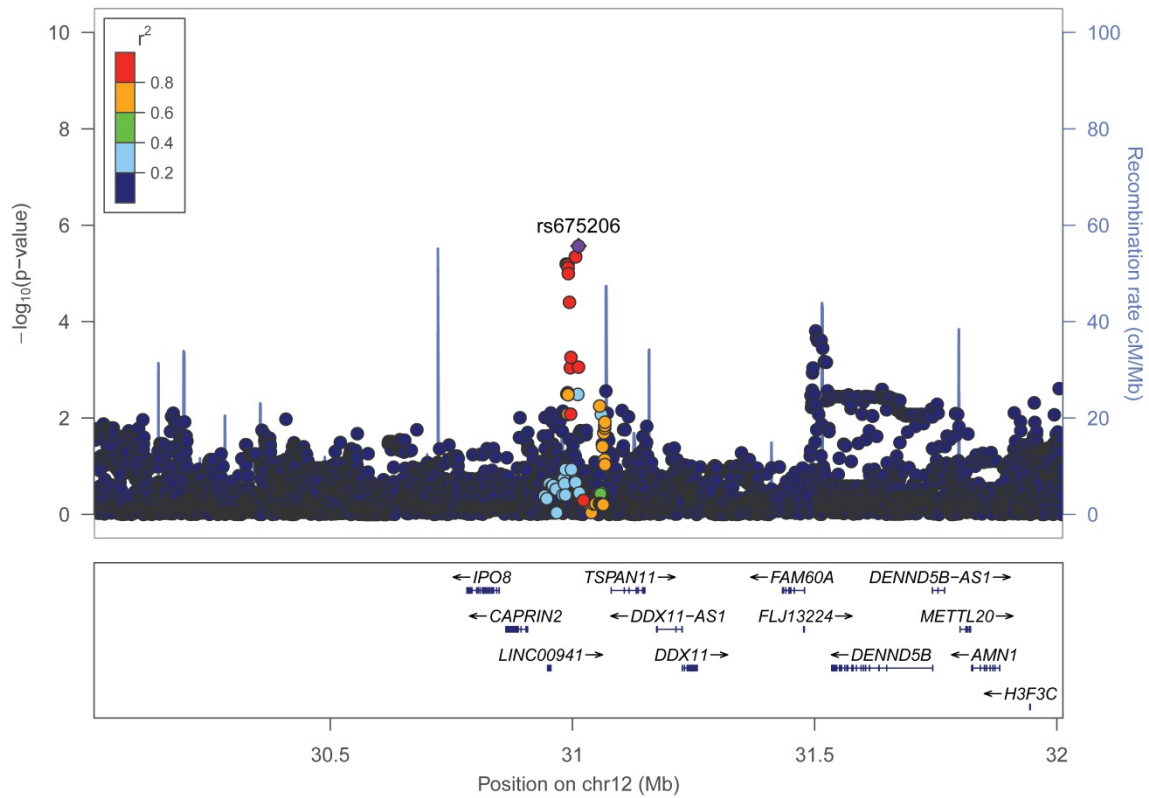


**Anhang C30: Locuszoom-Plot für rs117983287 in Chromosom 9 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell**

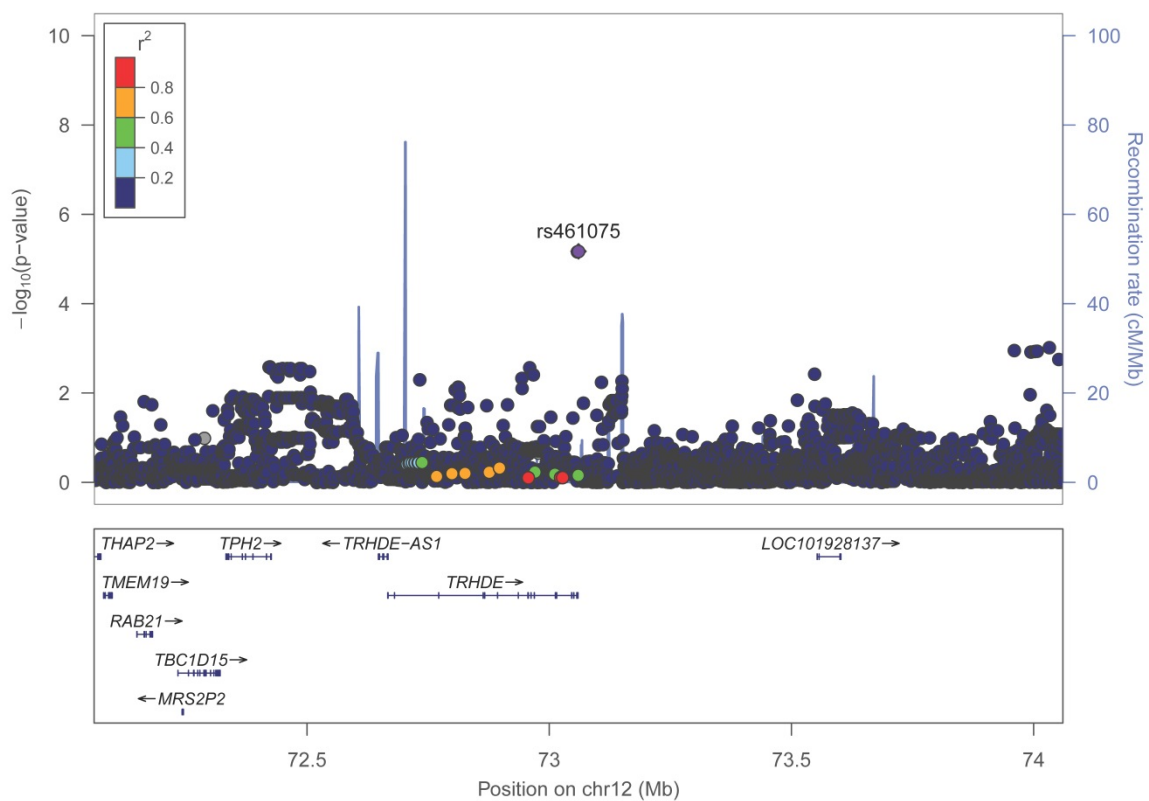


**Anhang C31: Locuszoom-Plot für rs2130719 in Chromosom 12 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell**

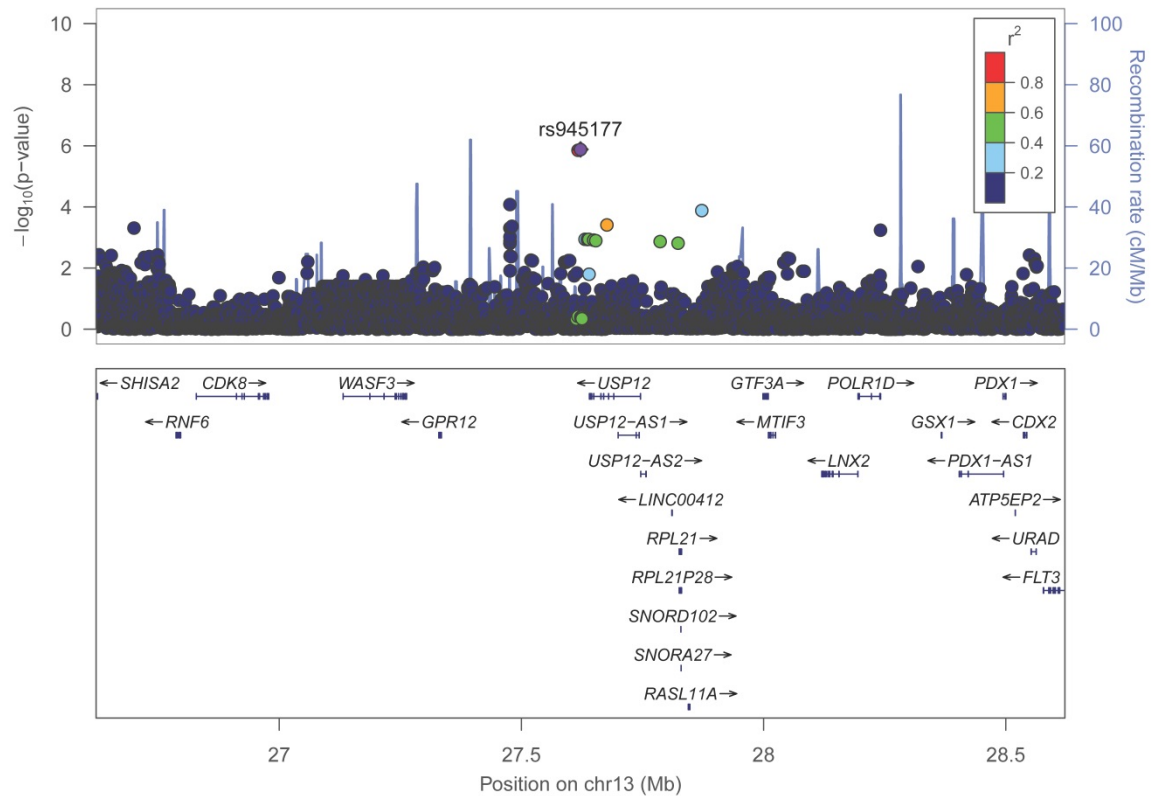




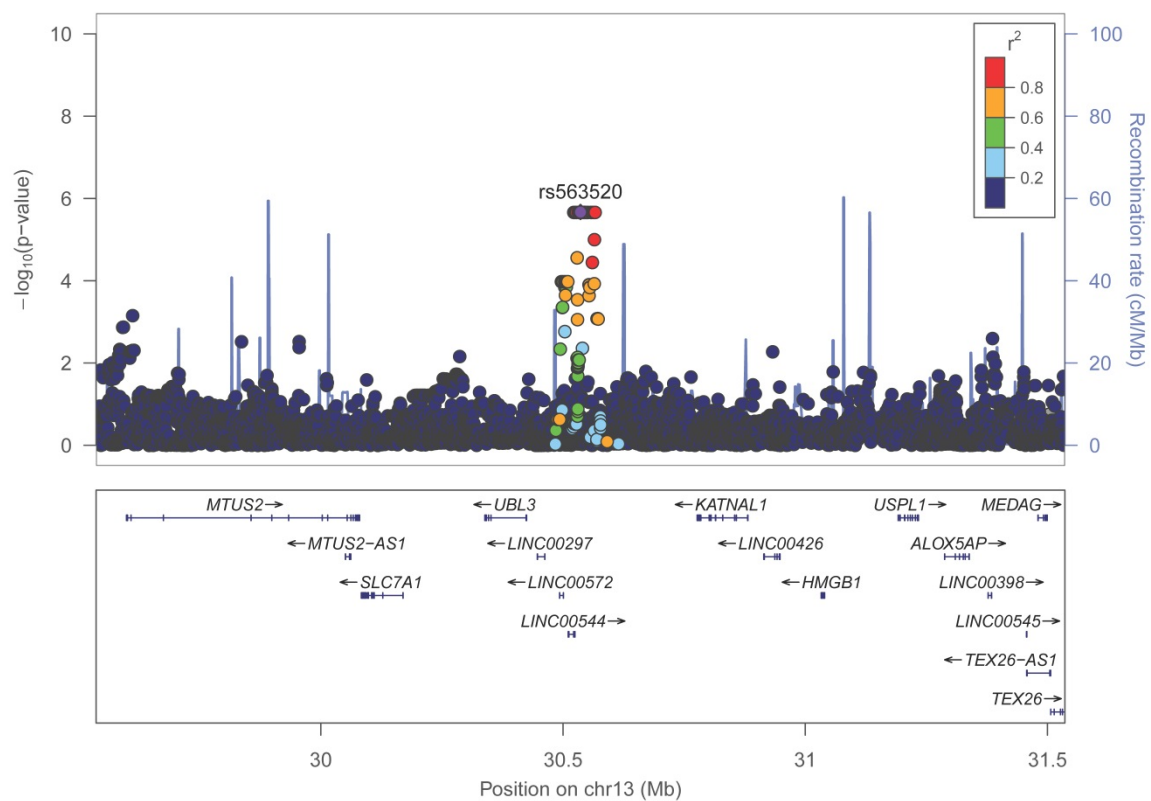
Anhang C32: Locuszoom-Plot für 675206 in Chromosom 12 ( $\pm 1\text{Mb}$  als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell



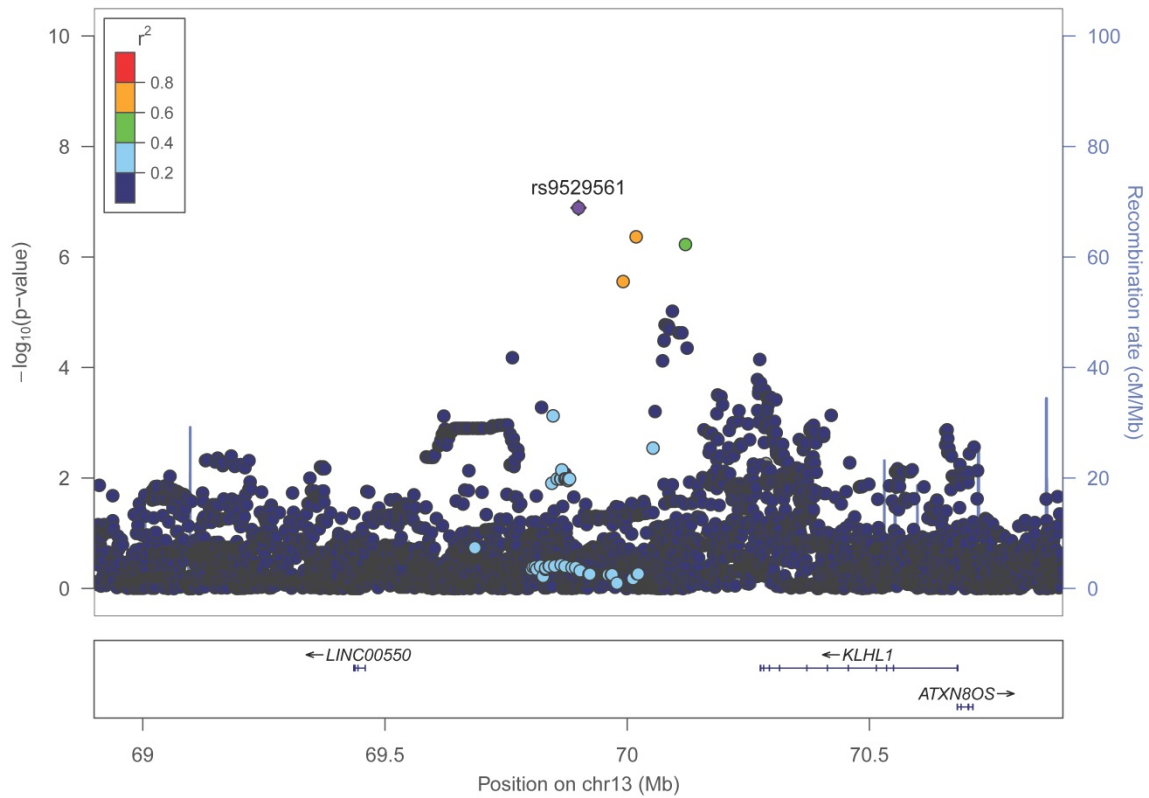
Anhang C33: Locuszoom-Plot für rs461075 in Chromosom 12 ( $\pm 1\text{Mb}$  als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell



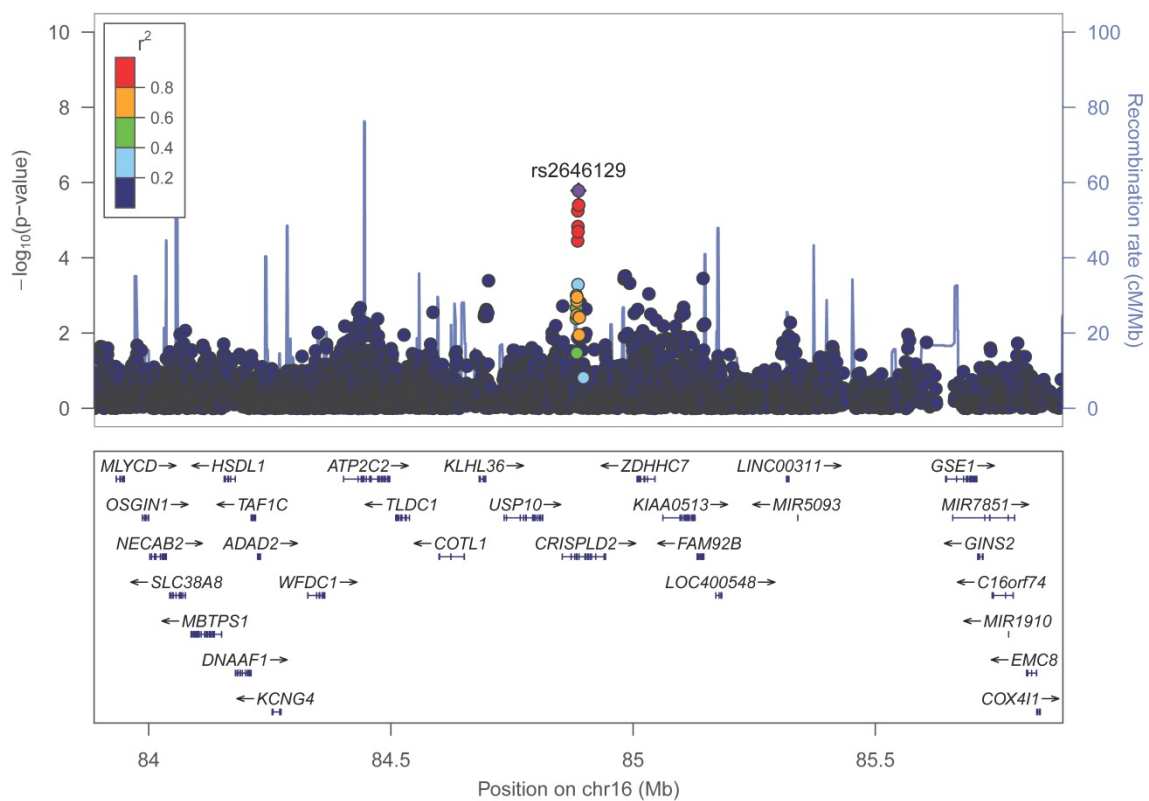
Anhang C34: Locuszoom-Plot für rs945177 in Chromosom 13 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell



Anhang C35: Locuszoom-Plot für rs563520 in Chromosom 13 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell

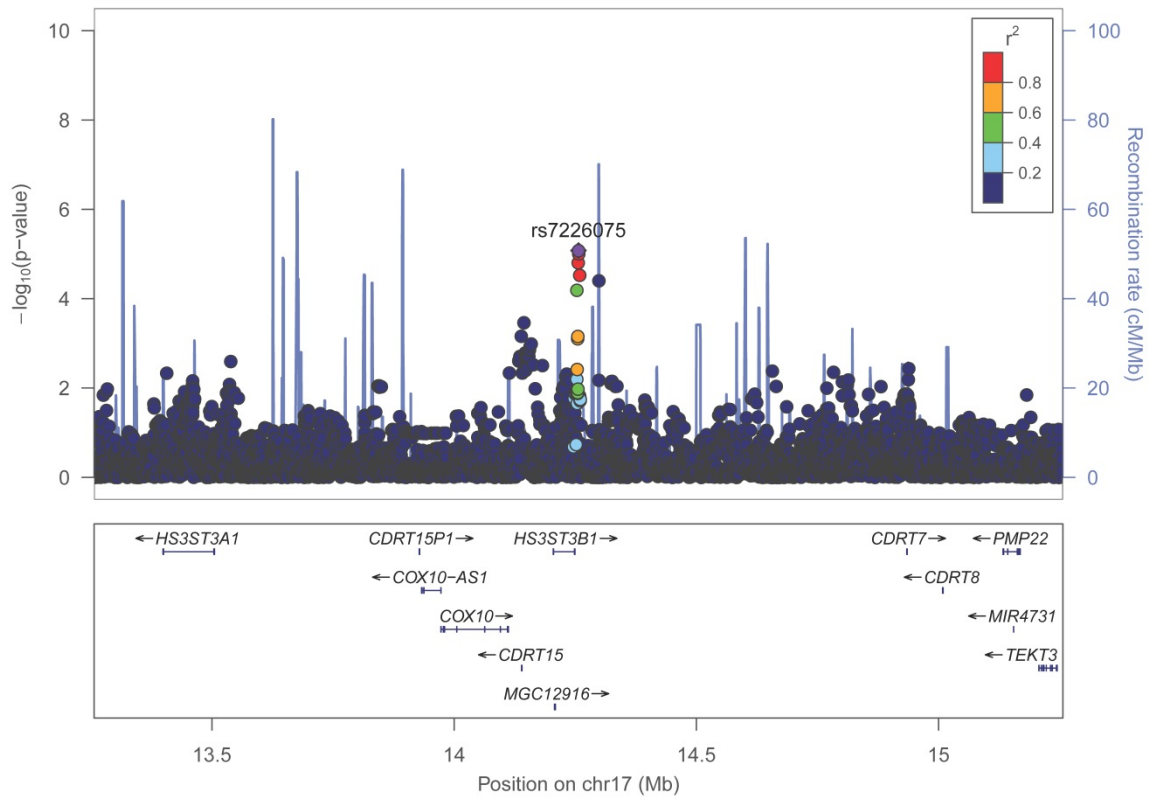


Anhang C36: Locuszoom-Plot für rs9529561 in Chromosom 13 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell

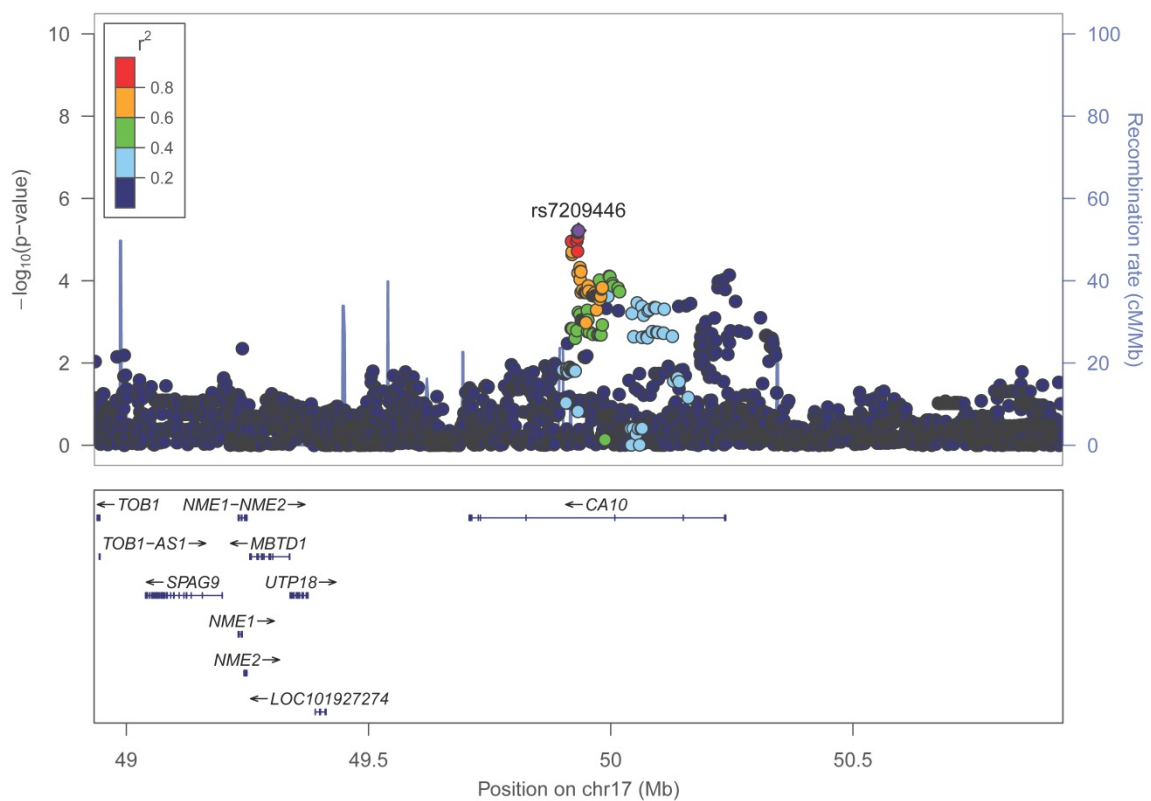


Anhang C37: Locuszoom-Plot für rs2646129 in Chromosom 16 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell

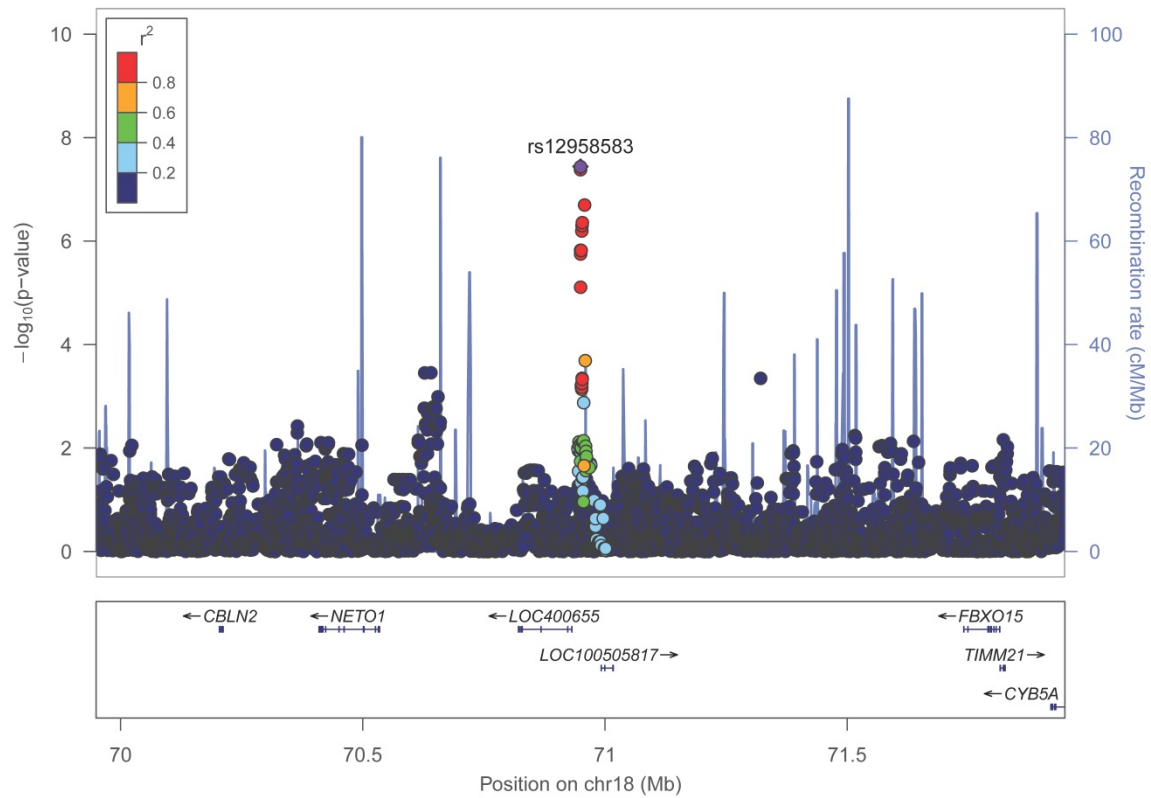




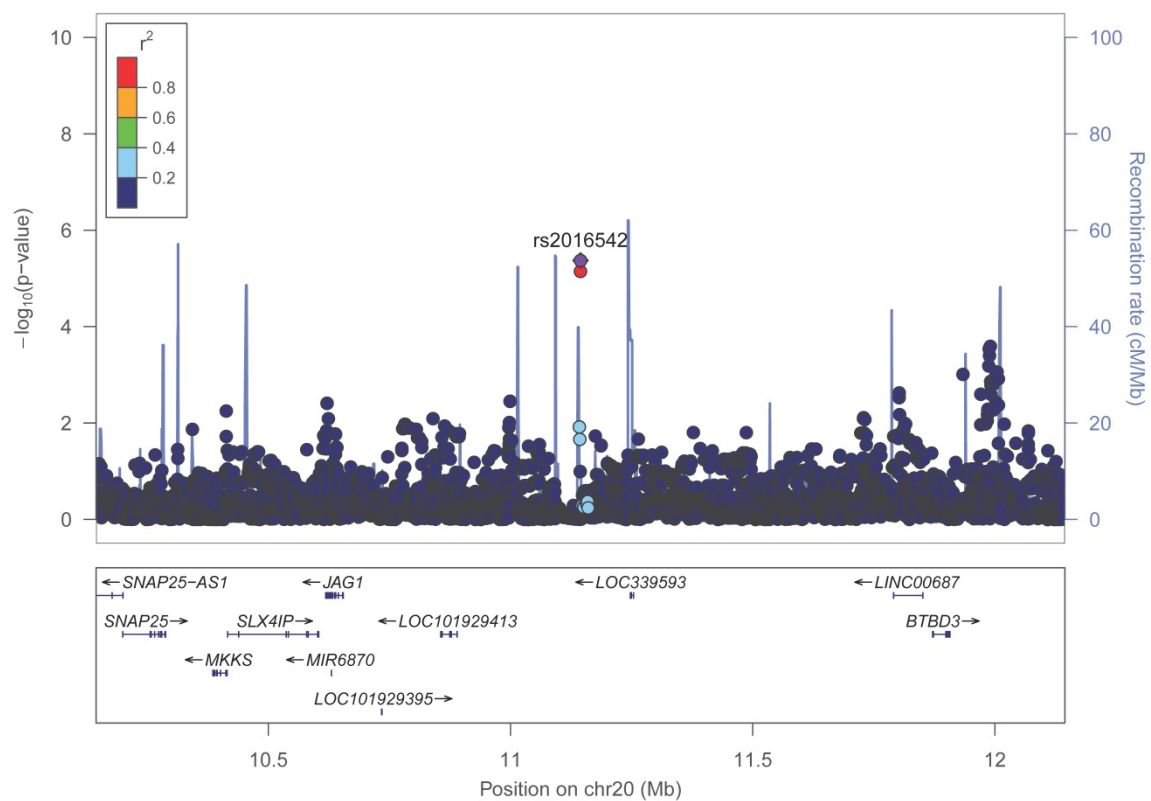
Anhang C38: Locuszoom-Plot für rs7226075 in Chromosom 17 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell



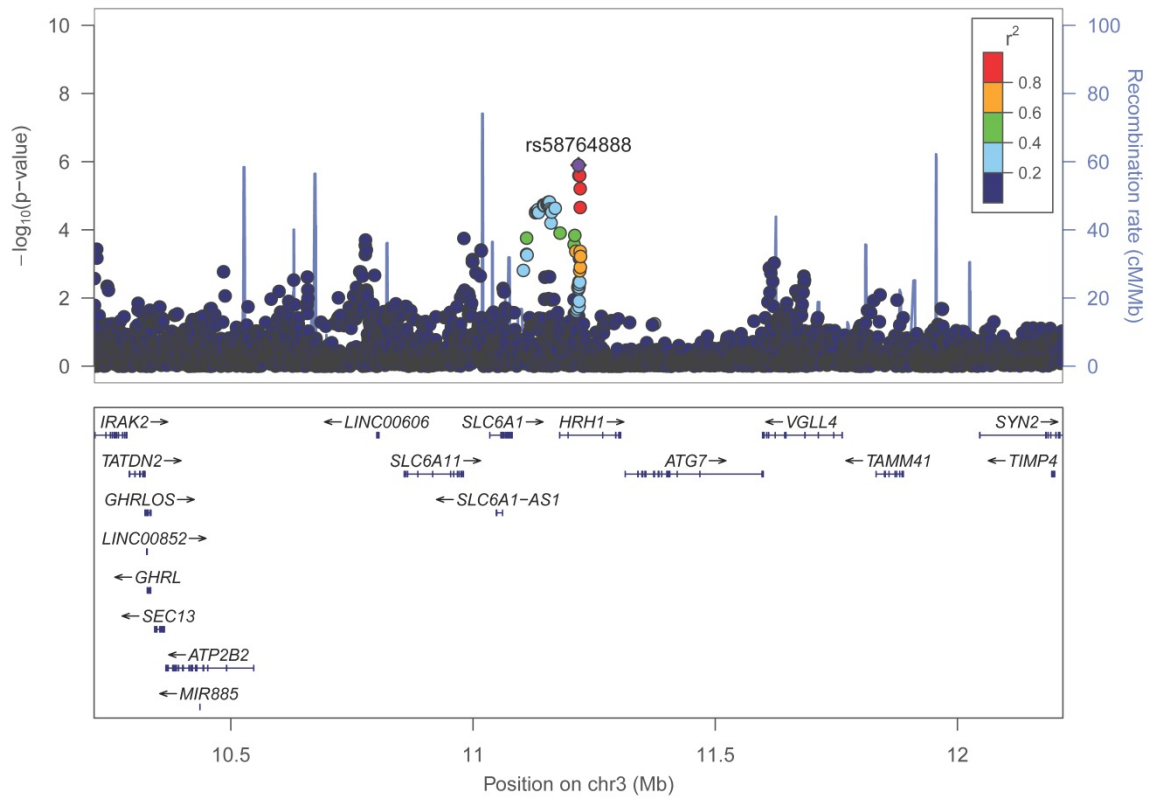
Anhang C39: Locuszoom-Plot für rs7209446 in Chromosom 17 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell



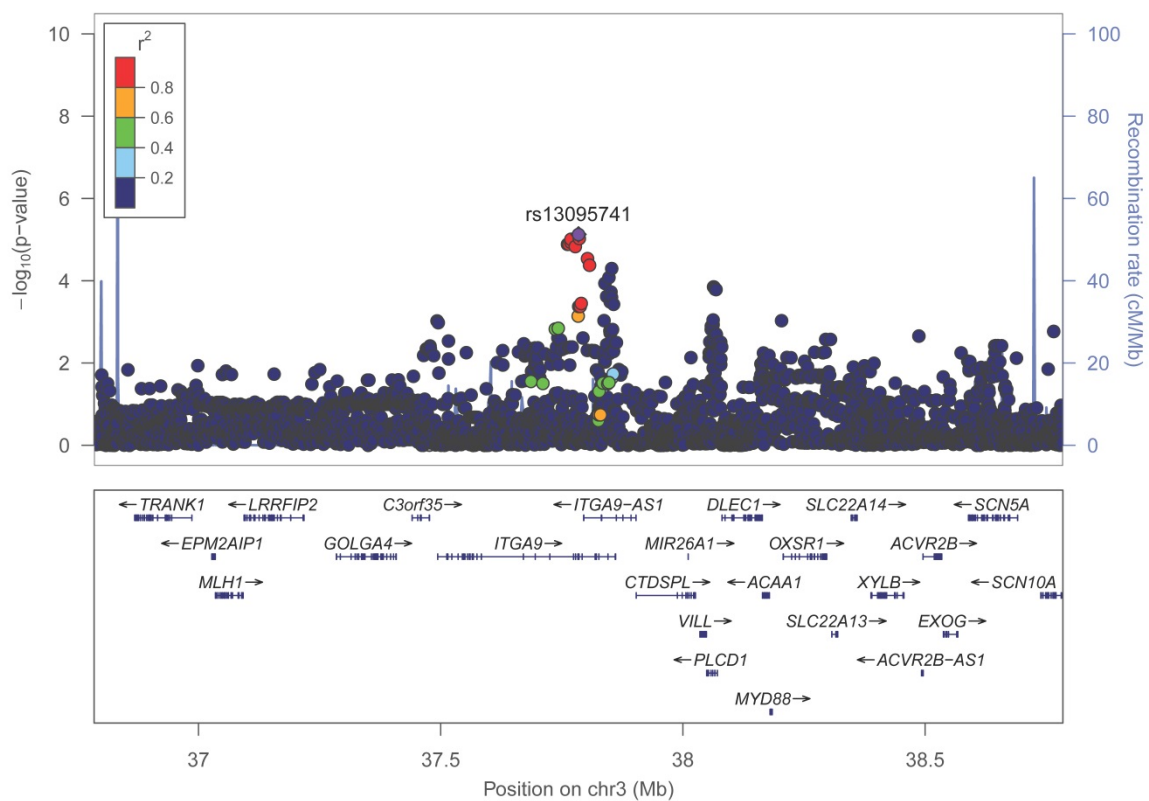
**Anhang C40: Locuszoom-Plot für rs12958583 in Chromosom 18 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell**



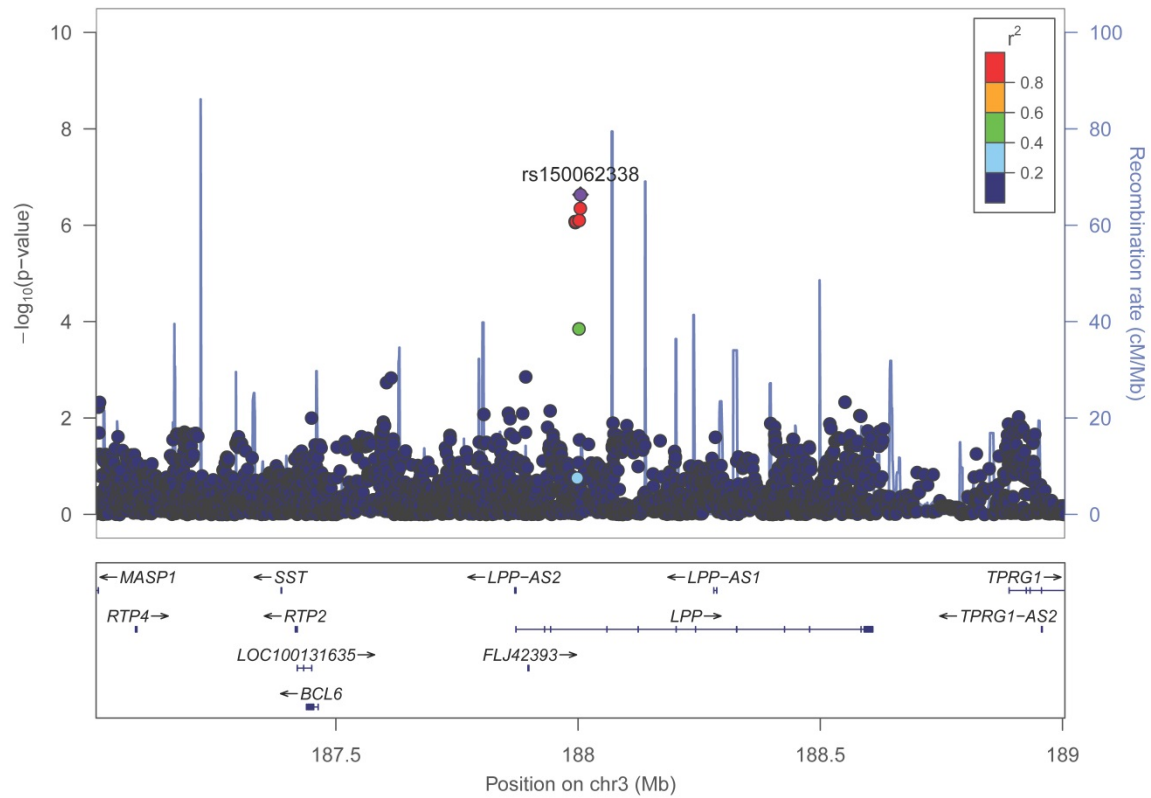
**Anhang C41: Locuszoom-Plot für rs2016542 in Chromosom 20 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im dominanten Modell**



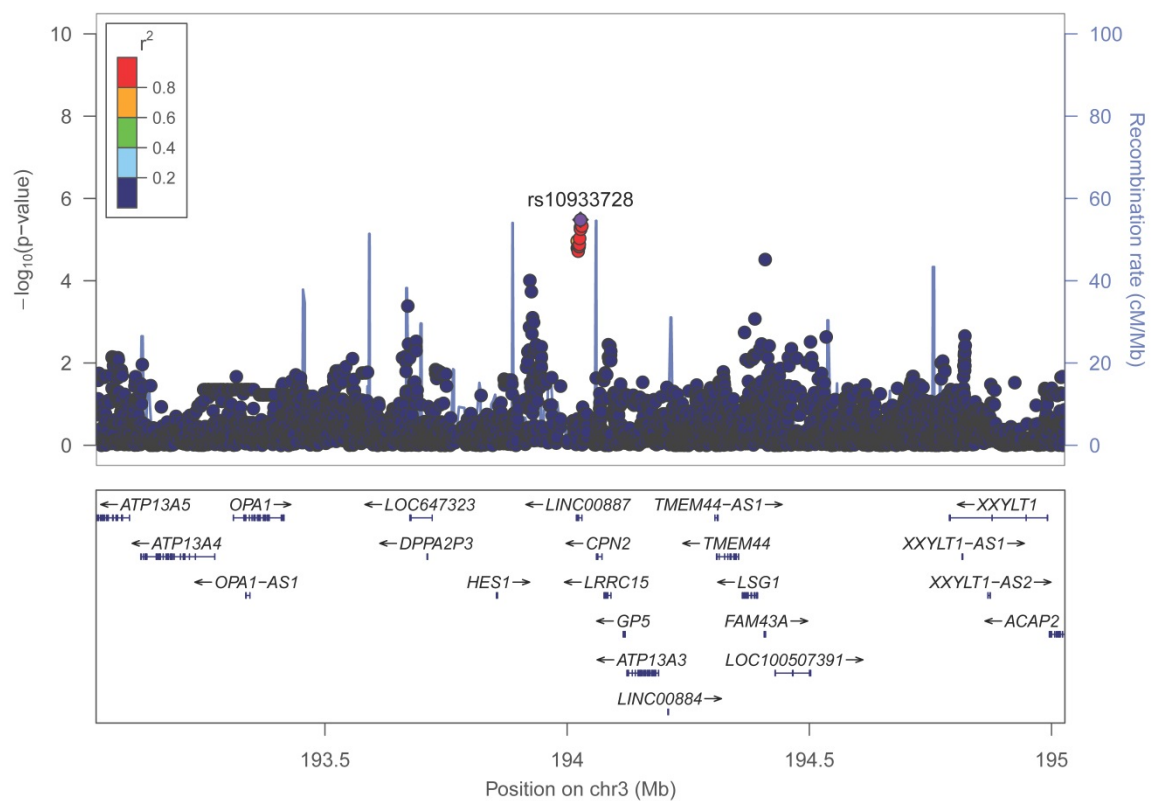
Anhang C42: Locuszoom-Plot für rs58764888 in Chromosom 3 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell



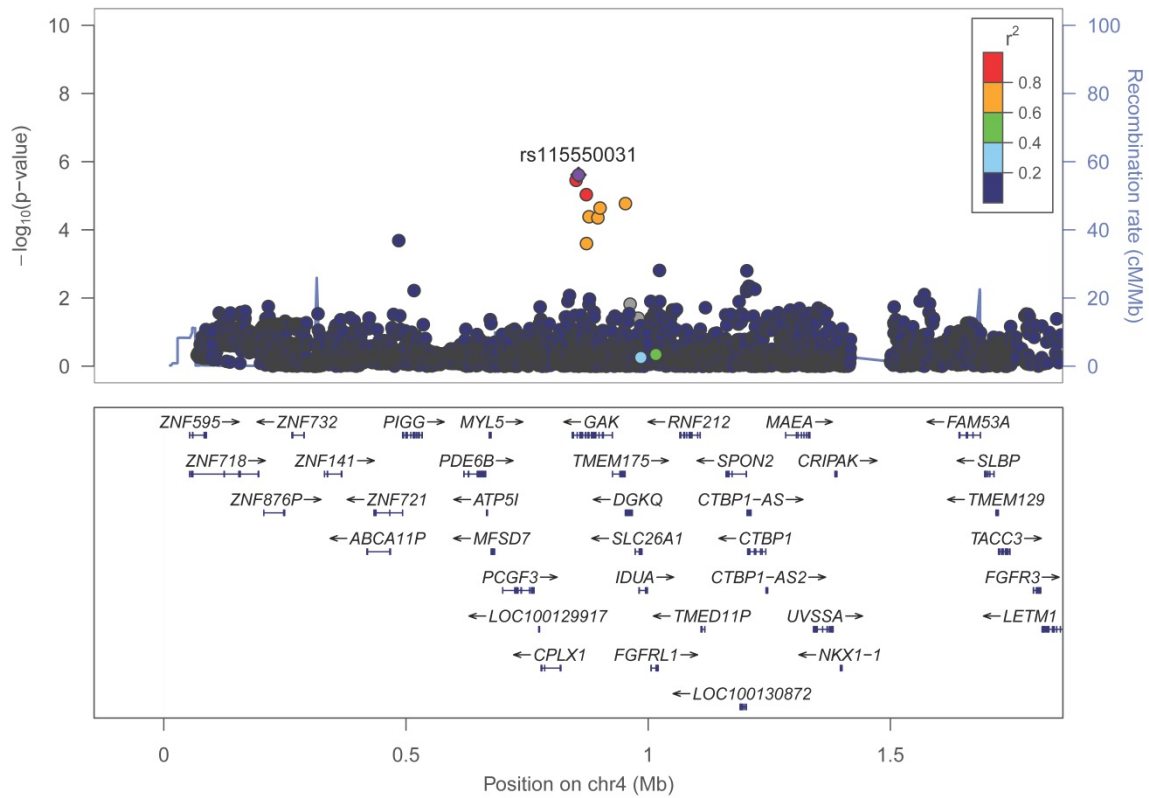
Anhang C43: Locuszoom-Plot für rs13095741 in Chromosom 3 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell



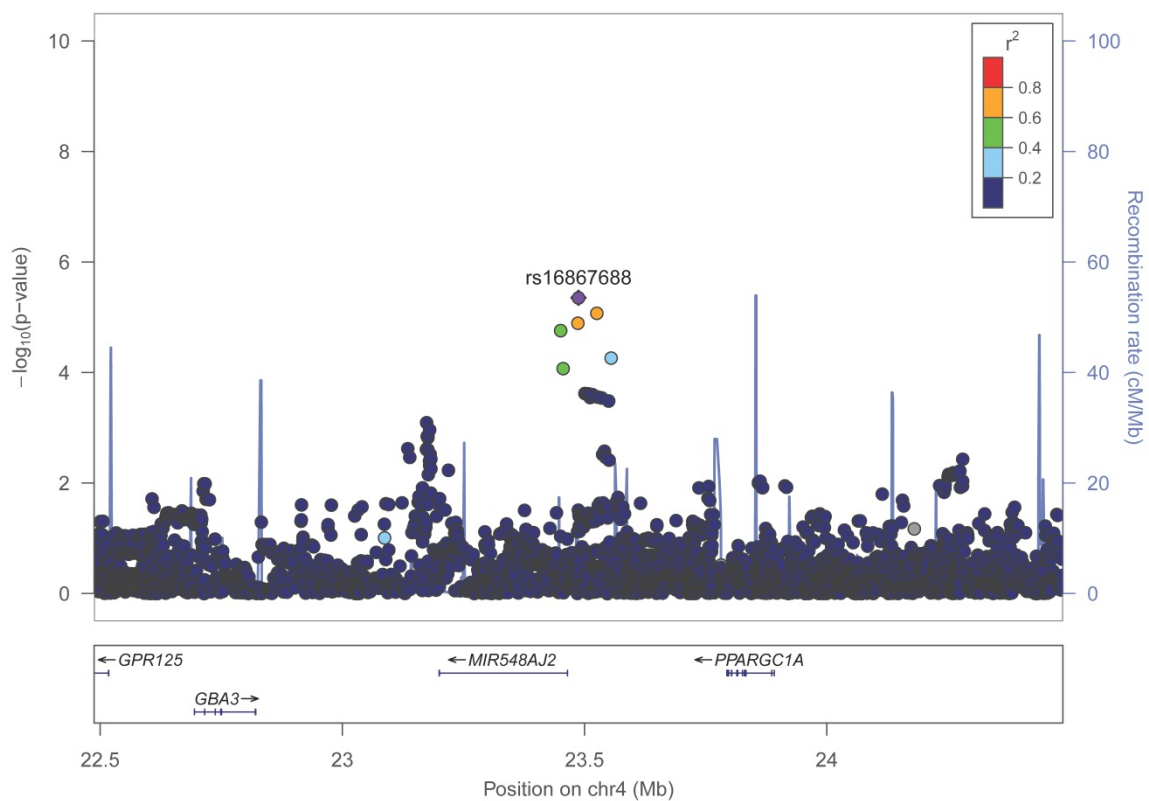
Anhang C44: Locuszoom-Plot für rs150062338 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell



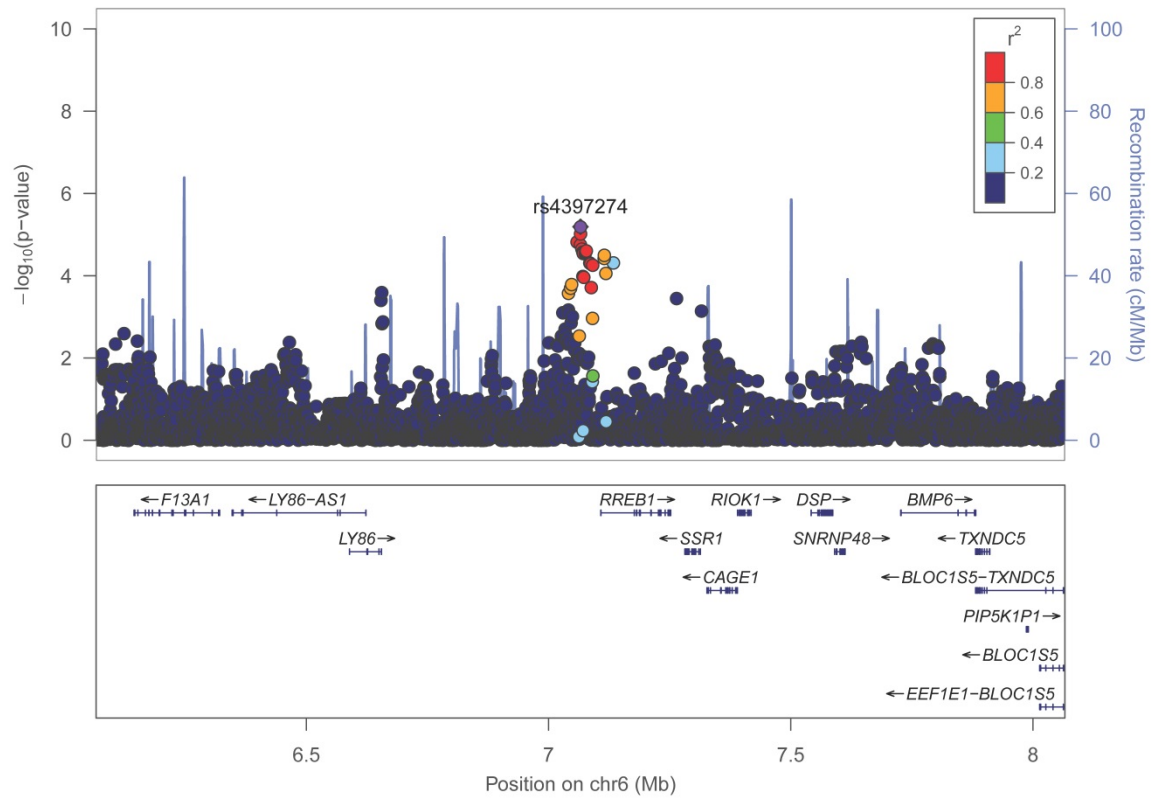
Anhang C45: Locuszoom-Plot für rs10933728 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell



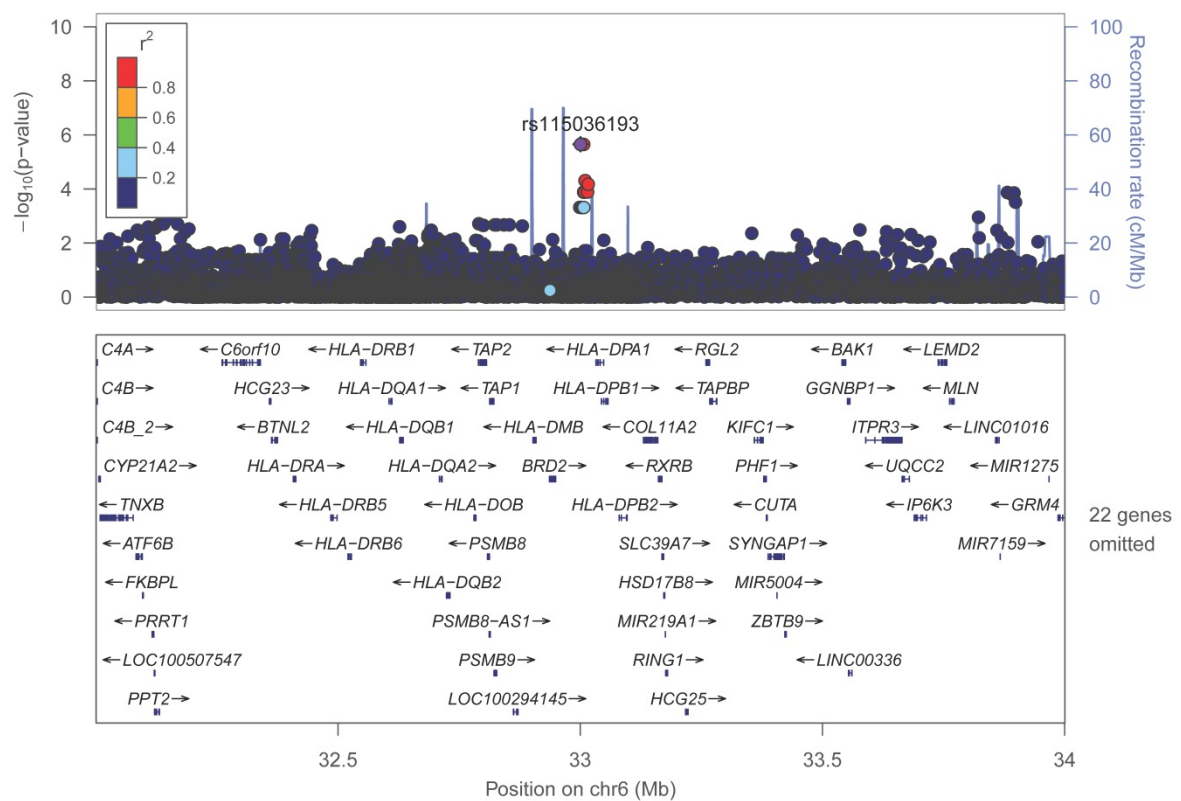
Anhang C46: Locuszoom-Plot für rs115550031 in Chromosom 4 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell



Anhang C47: Locuszoom-Plot für rs16867688 in Chromosom 4 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell

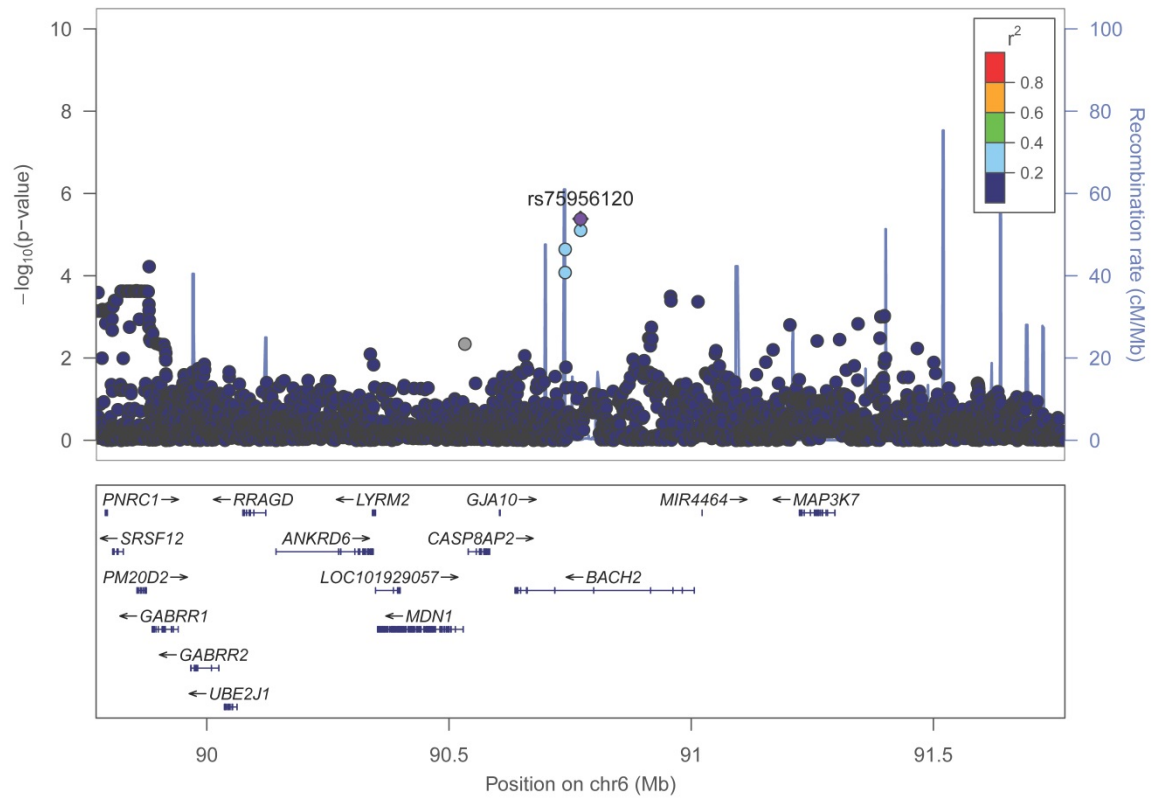


Anhang C48: Locuszoom-Plot für rs4397274 in Chromosom 6 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell

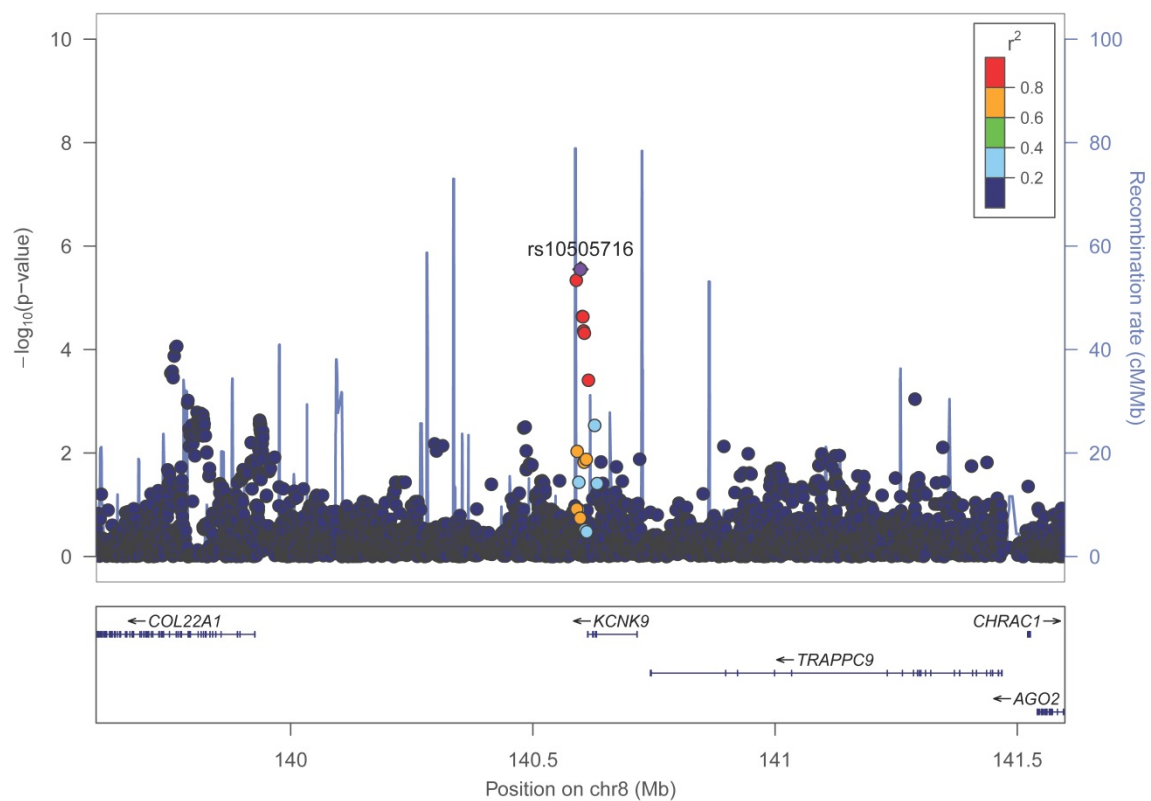


Anhang C49: Locuszoom-Plot für rs115036193 in Chromosom 6 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell

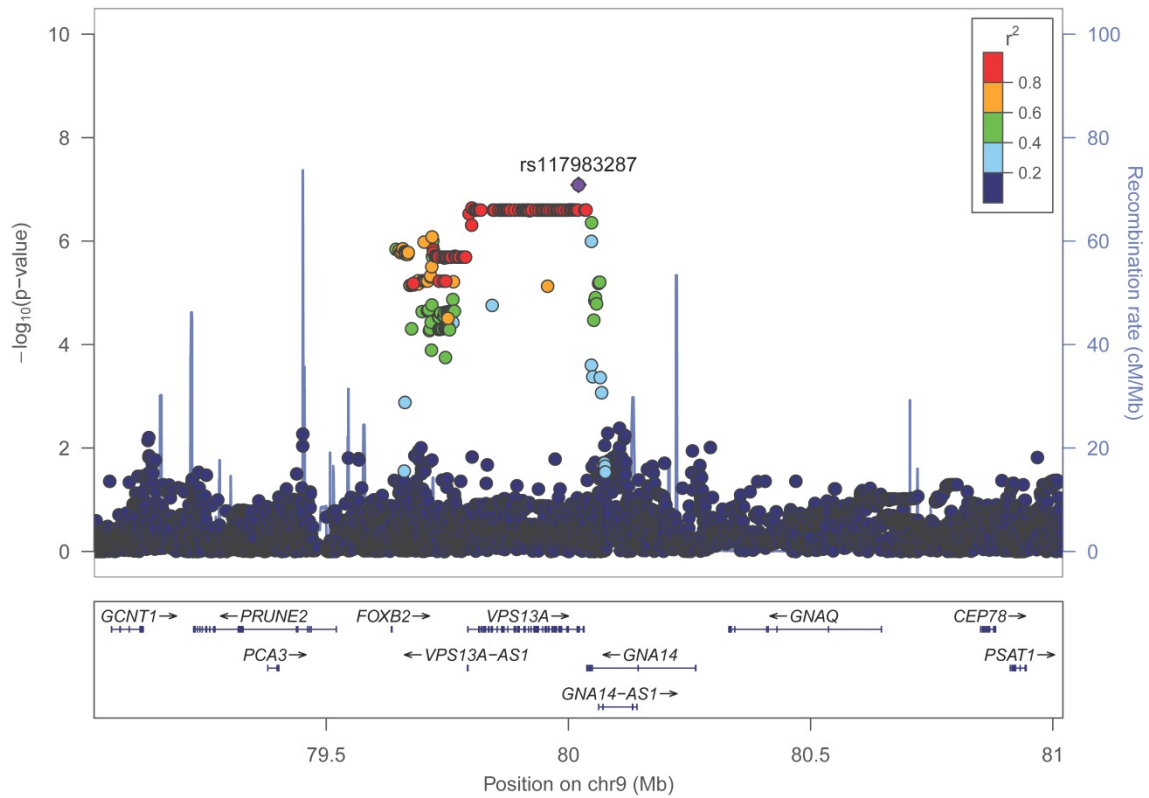




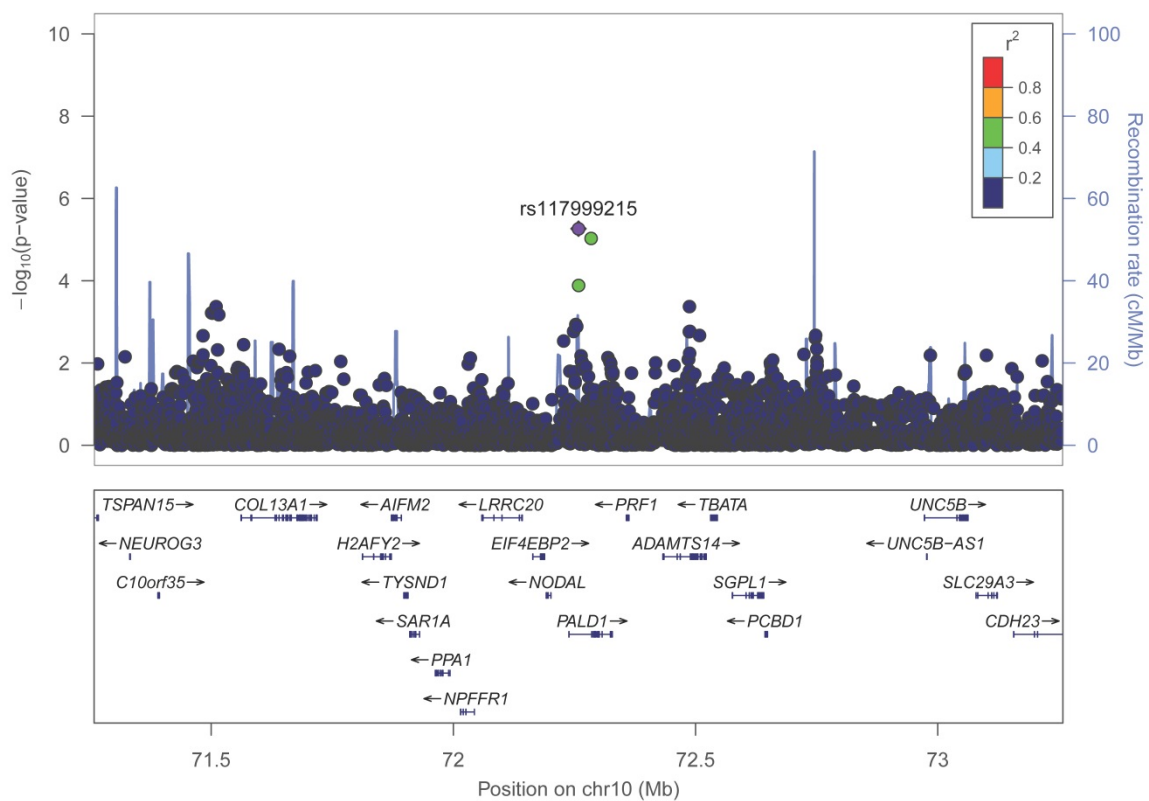
Anhang C50: Locuszoom-Plot für rs75956120 in Chromosom 6 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell



Anhang C51: Locuszoom-Plot für rs10505716 in Chromosom 8 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell

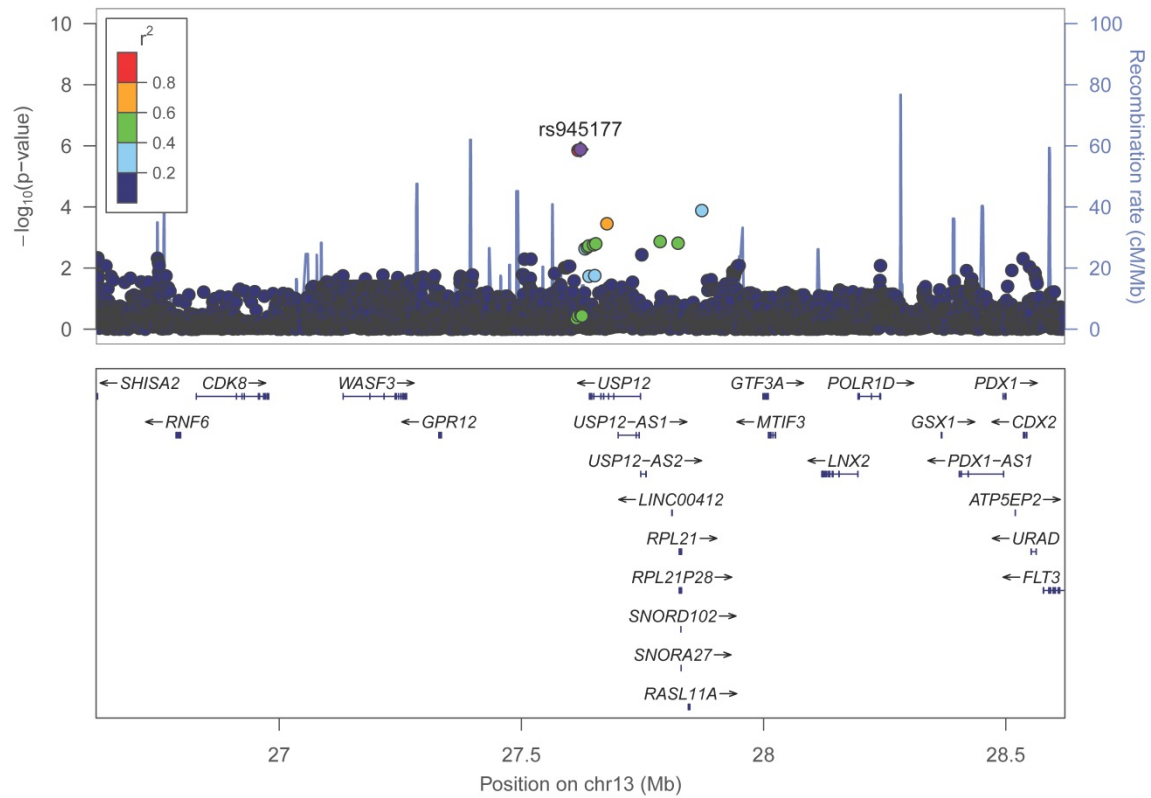


Anhang C52: Locuszoom-Plot für rs117983287 in Chromosom 9 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell

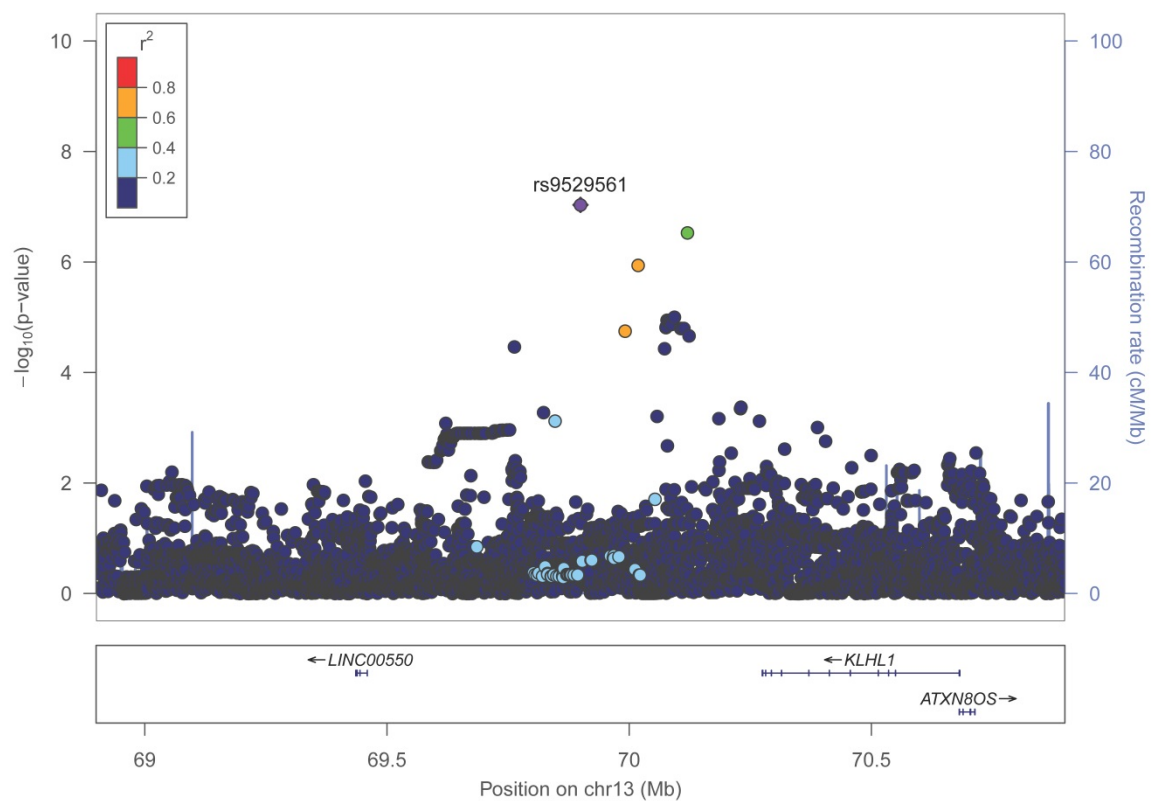


Anhang C53: Locuszoom-Plot für rs117999215 in Chromosom 10 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell

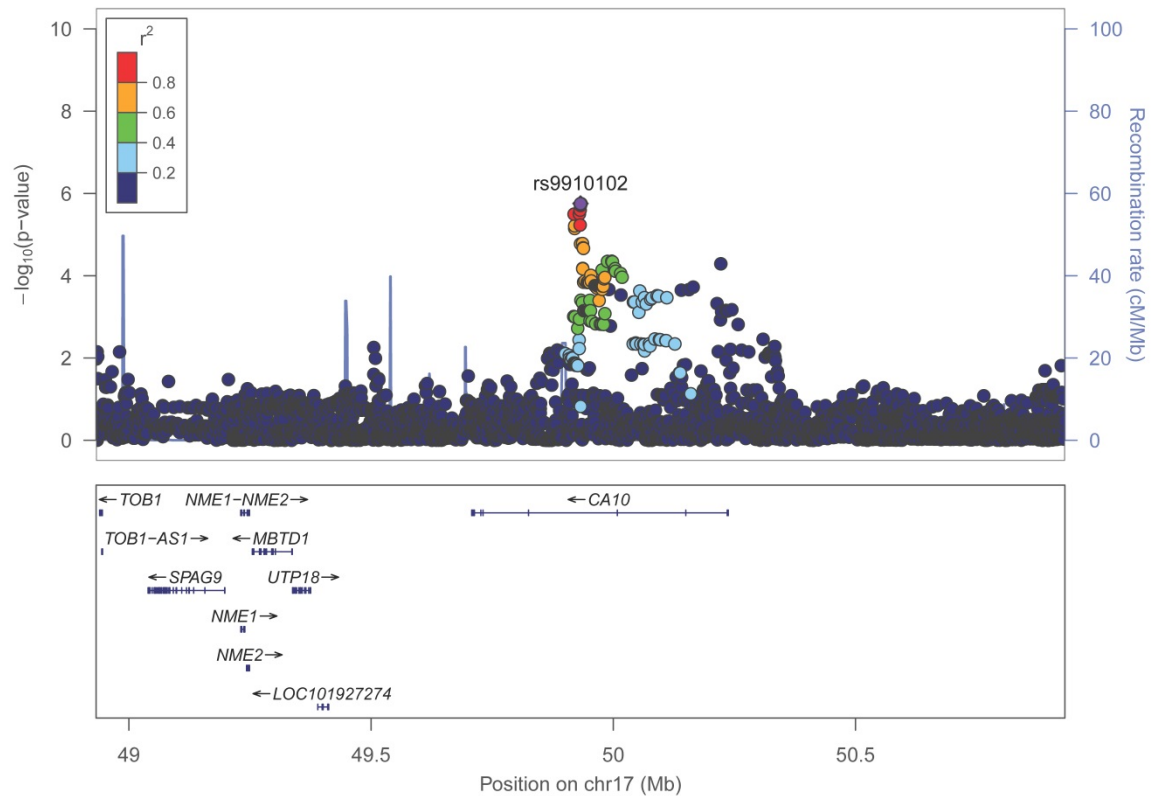




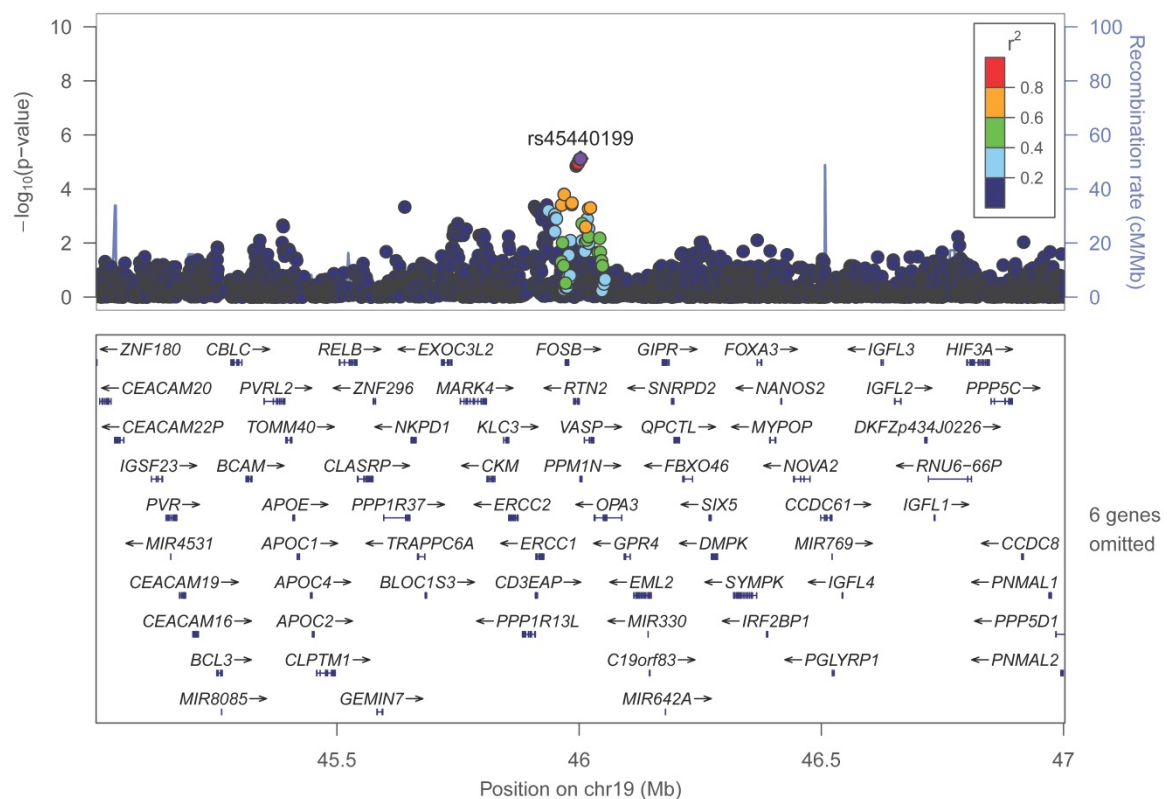
**Anhang C54: Locuszoom-Plot für rs945177 in Chromosom 13 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell**



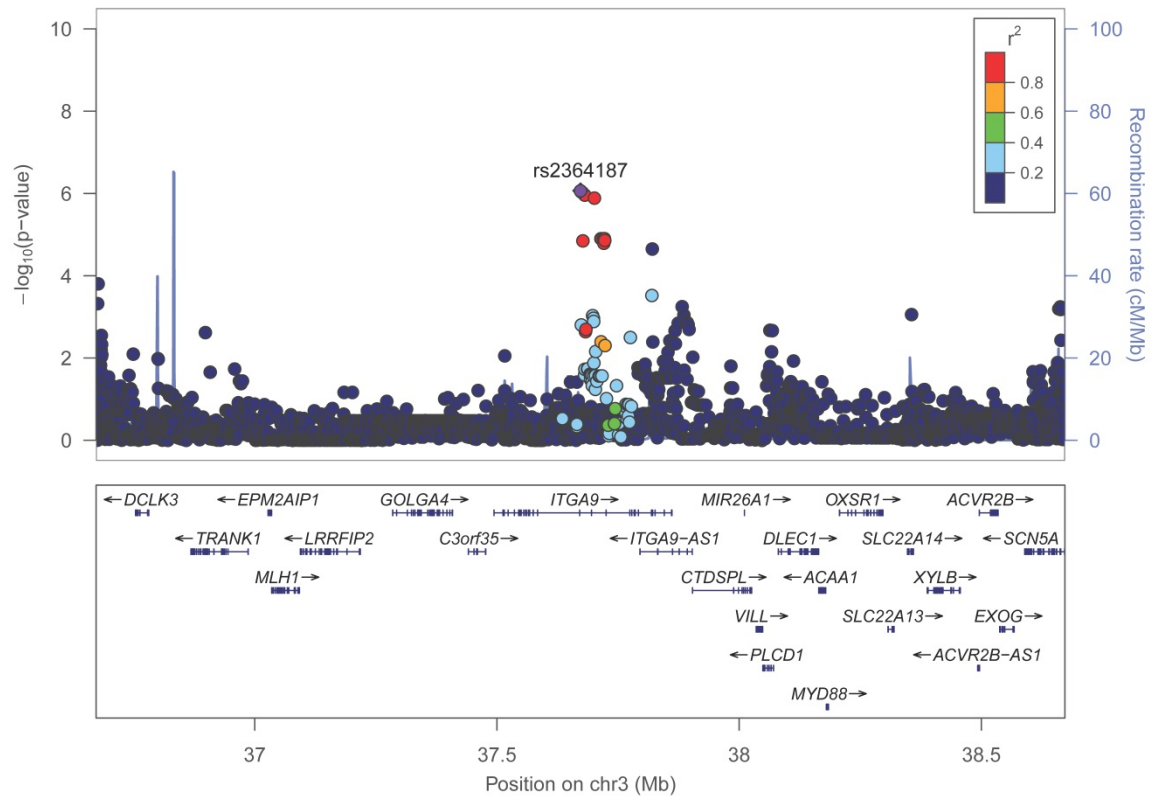
**Anhang C55: Locuszoom-Plot für rs9529561 in Chromosom 13 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell**



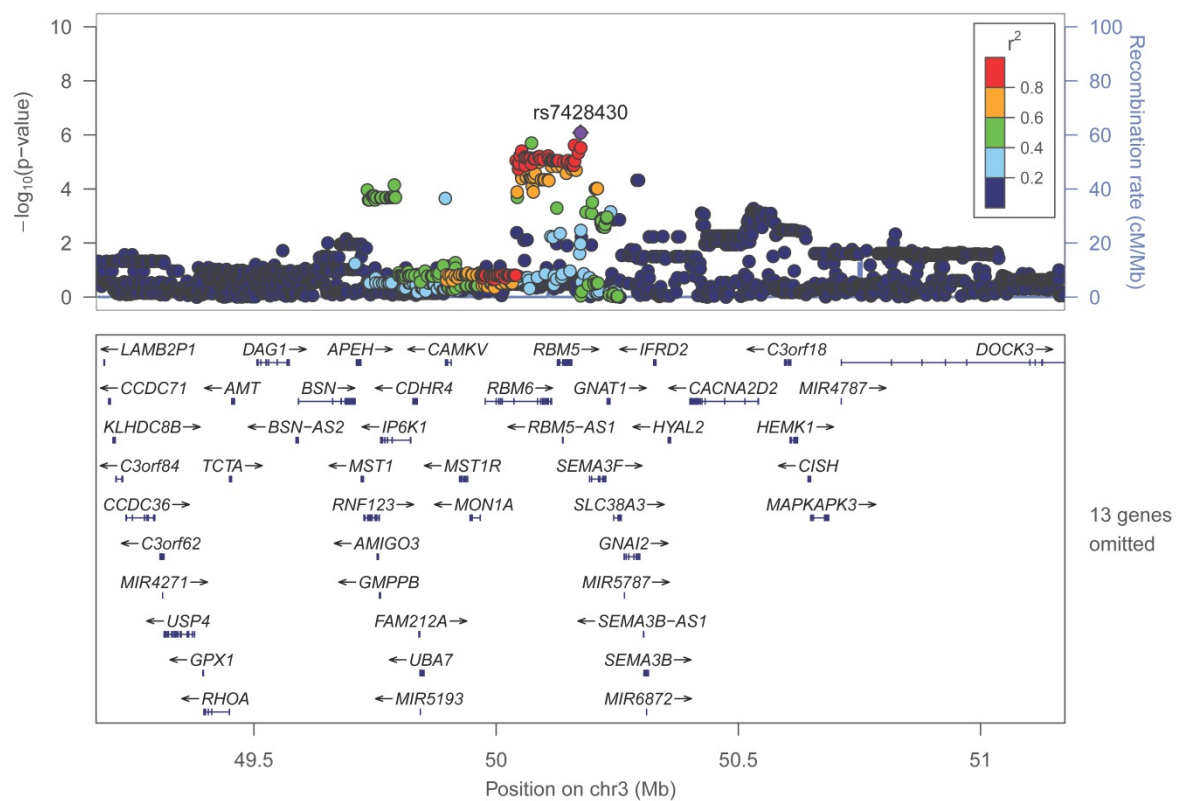
Anhang C56: Locuszoom-Plot für rs9910102 in Chromosom 17 ( $\pm 1\text{Mb}$  als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell



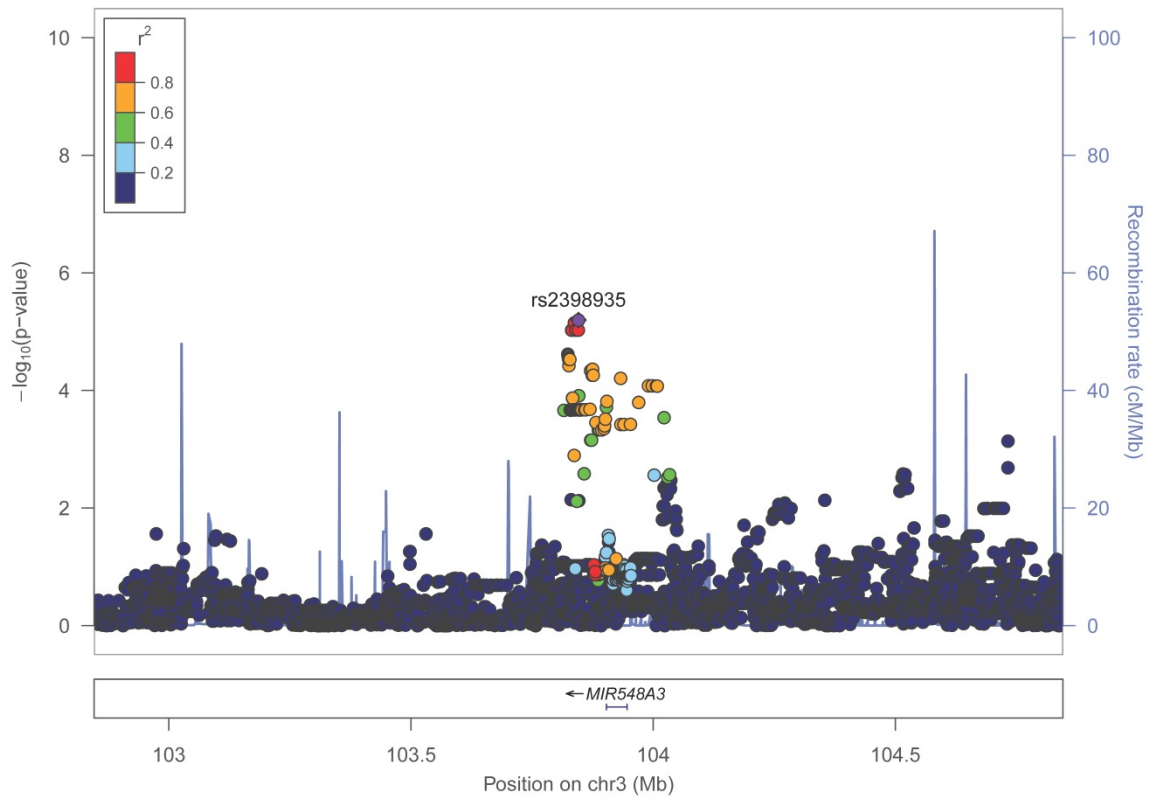
Anhang C57: Locuszoom-Plot für rs45440199 in Chromosom 19 ( $\pm 1\text{Mb}$  als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im heterozygoten Modell



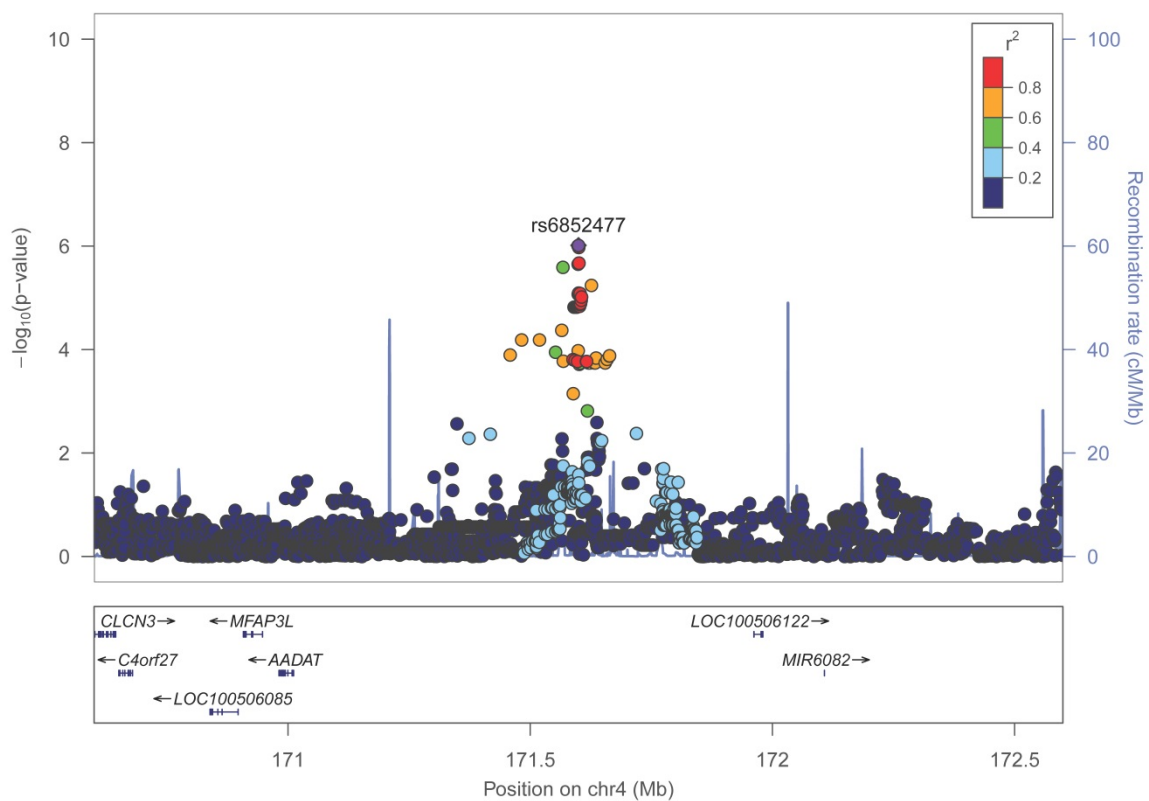
Anhang C58: Locuszoom-Plot für rs2364187 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell



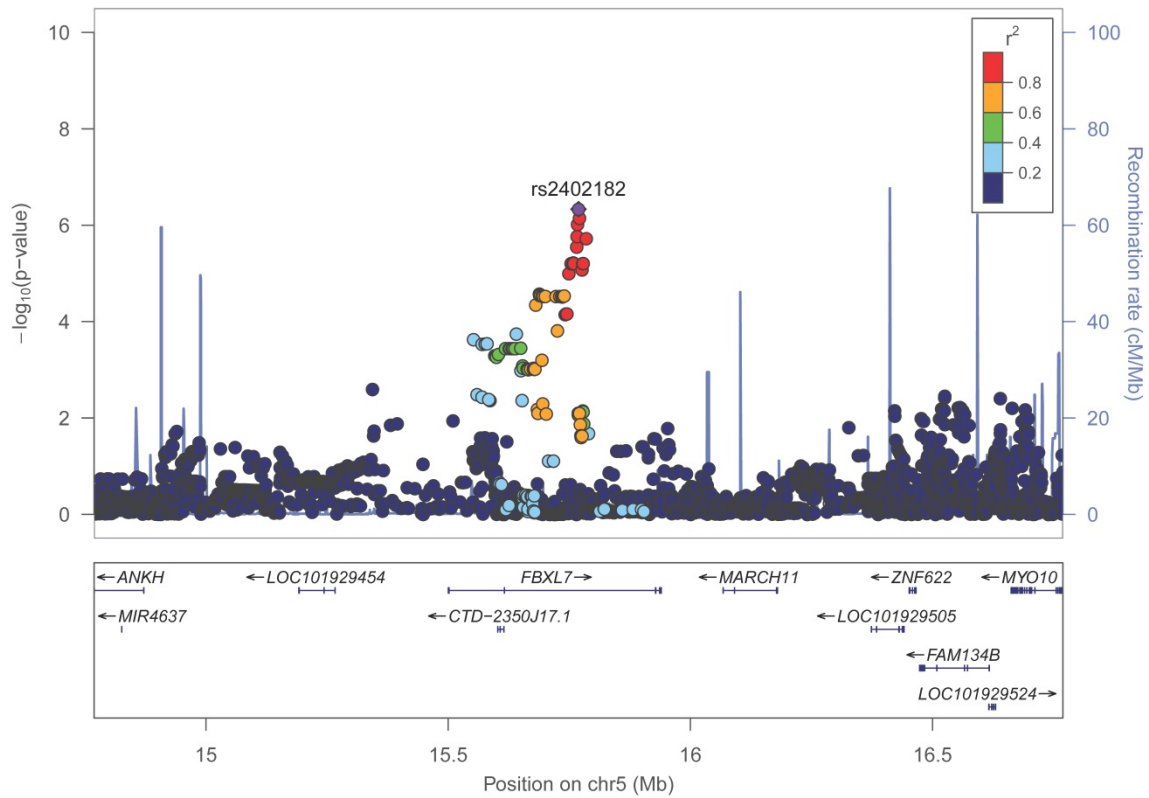
Anhang C59: Locuszoom-Plot für rs7428430 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell



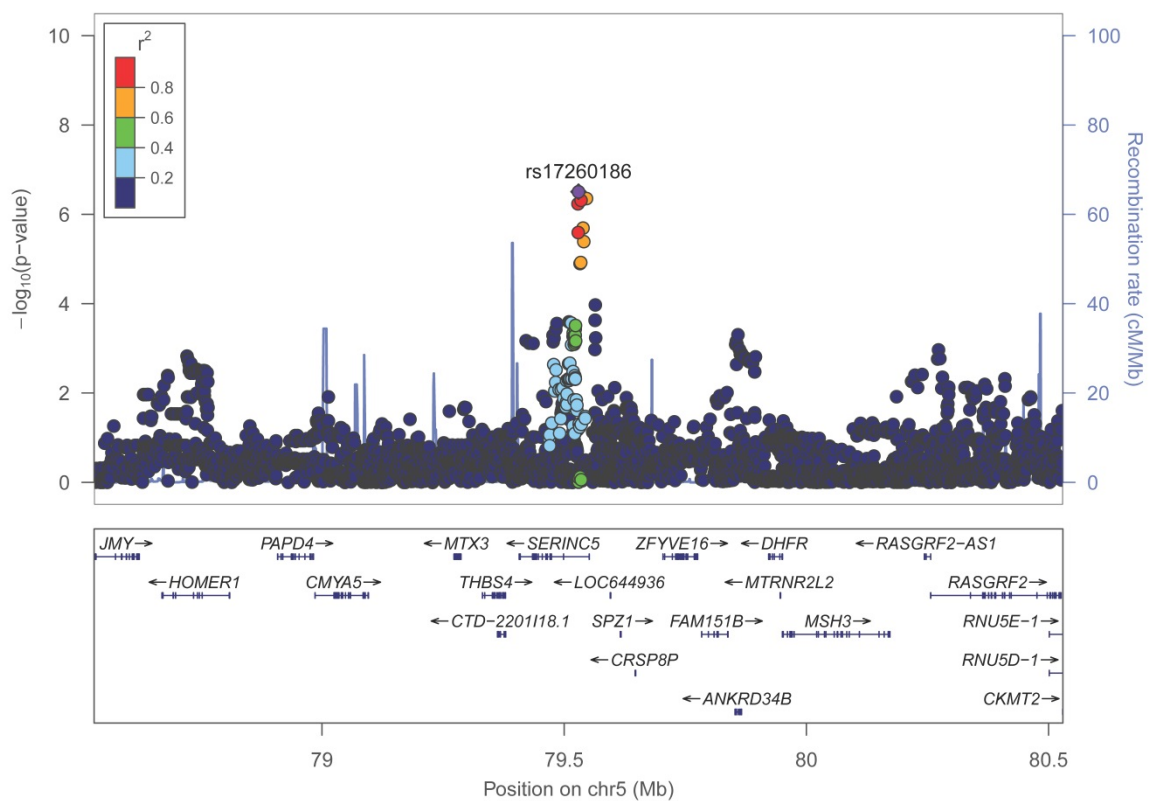
Anhang C60: Locuszoom-Plot für rs2398935 in Chromosom 3(± 1Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell



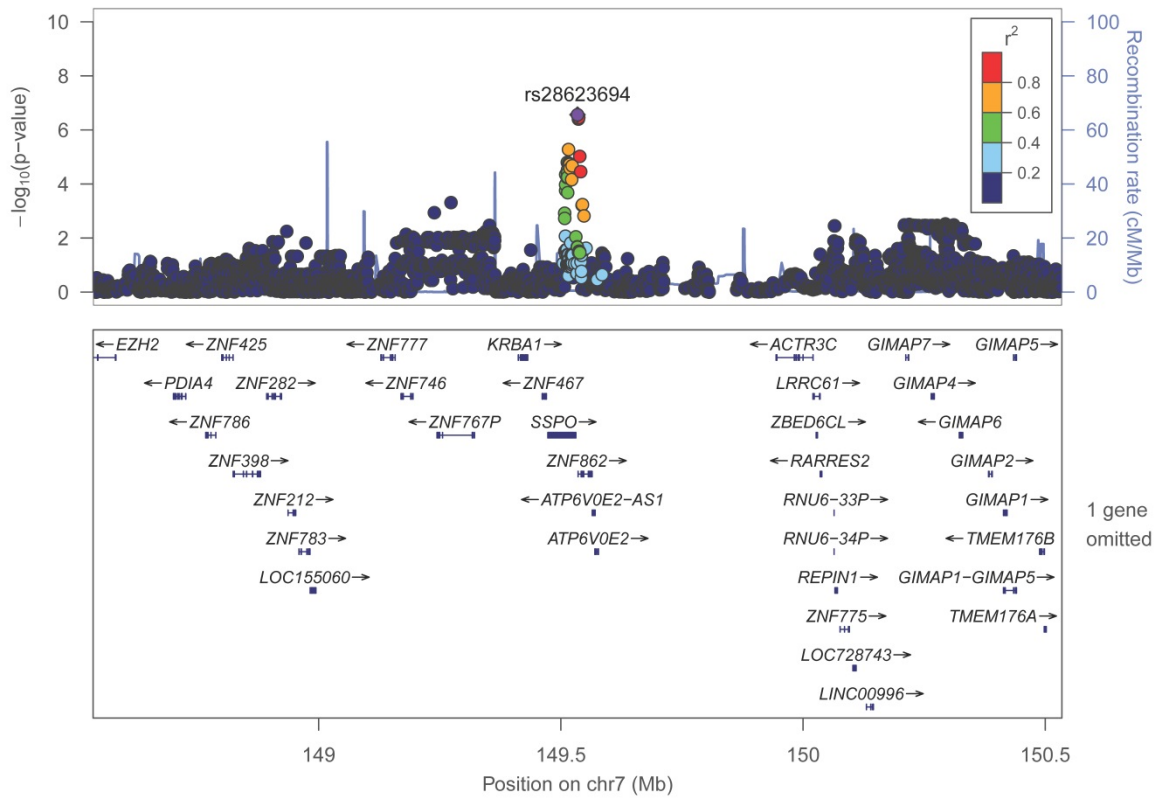
Anhang C61: Locuszoom-Plot für rs6852477 in Chromosom 4 (± 1Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell



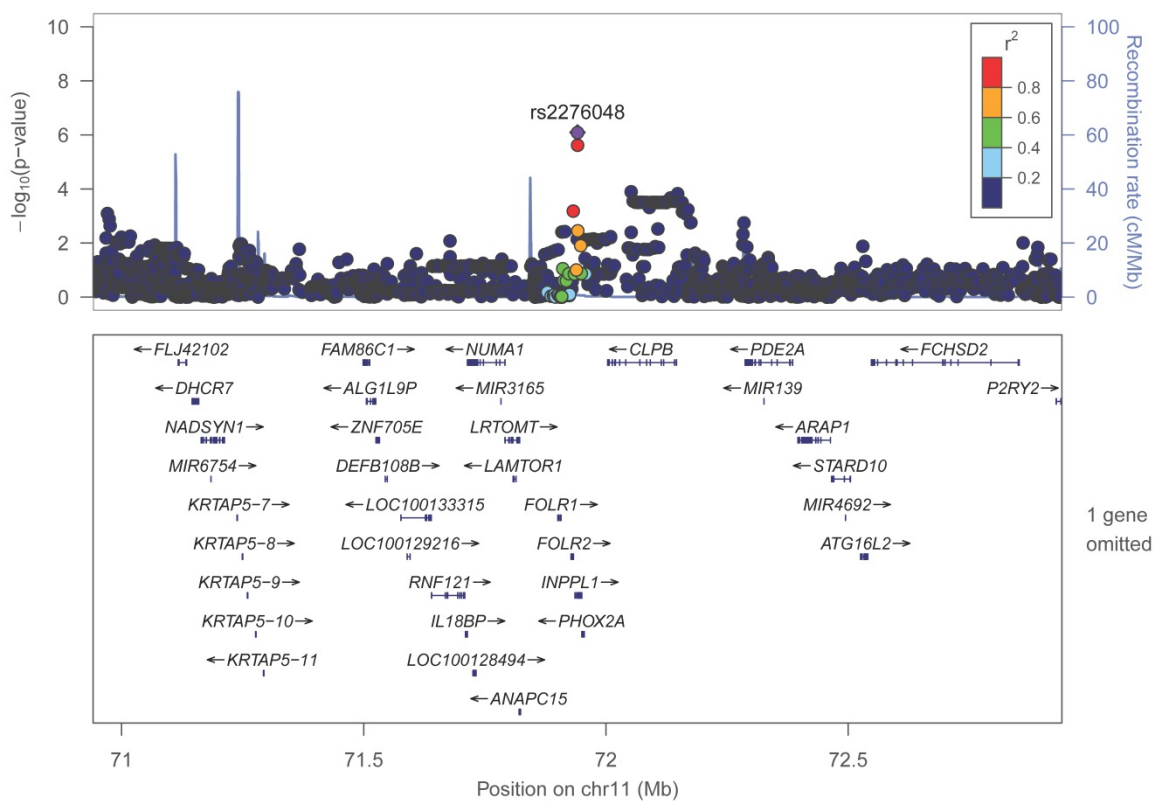
Anhang C62: Locuszoom-Plot für rs2402182 in Chromosom 5 ( $\pm 1\text{Mb}$  als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell



Anhang C63: Locuszoom-Plot für rs17260186 in Chromosom 5 ( $\pm 1\text{Mb}$  als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell

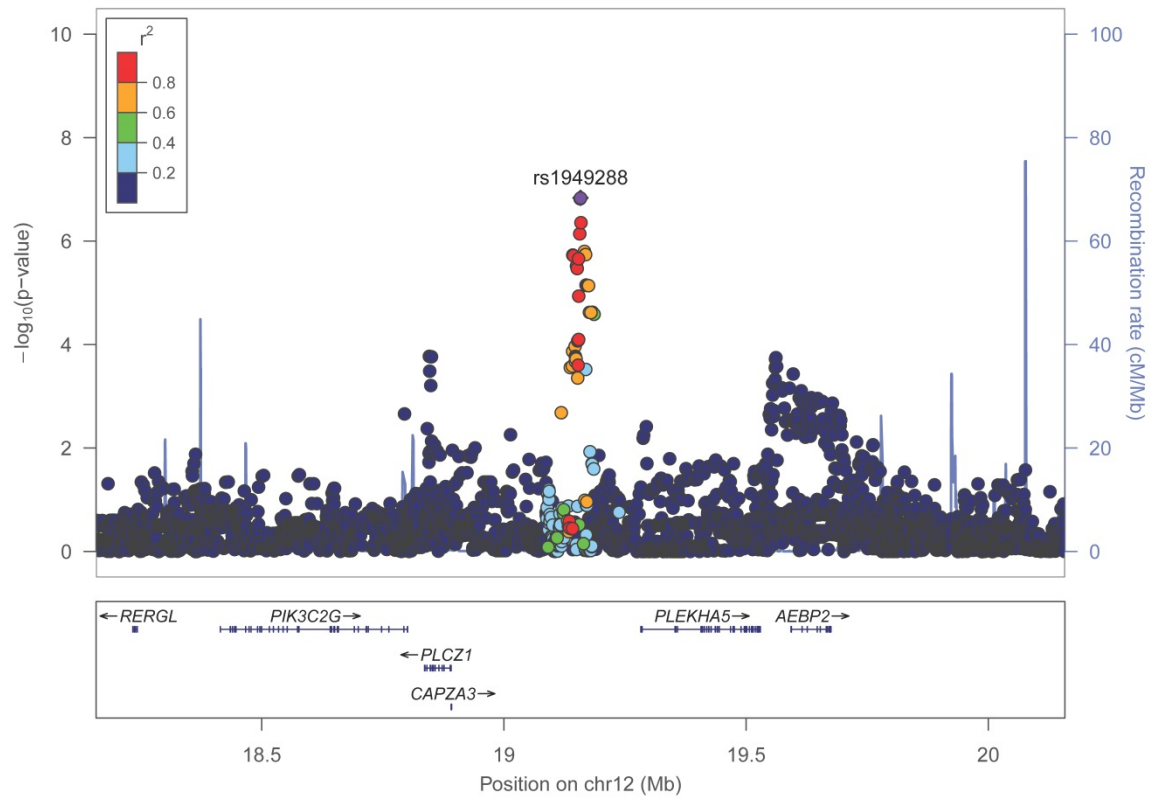


Anhang C64: Locuszoom-Plot für rs28623694 in Chromosom 7 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell

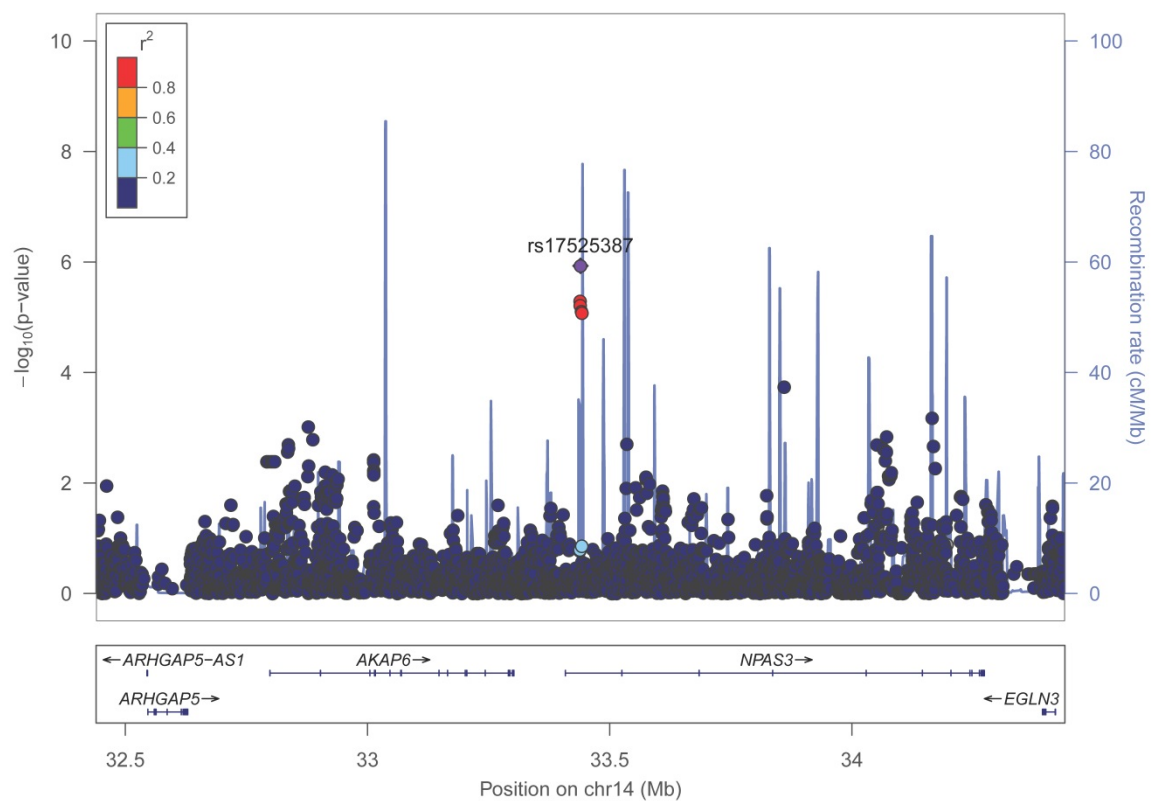


Anhang C65: Locuszoom-Plot für rs2276048 in Chromosom 11 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell

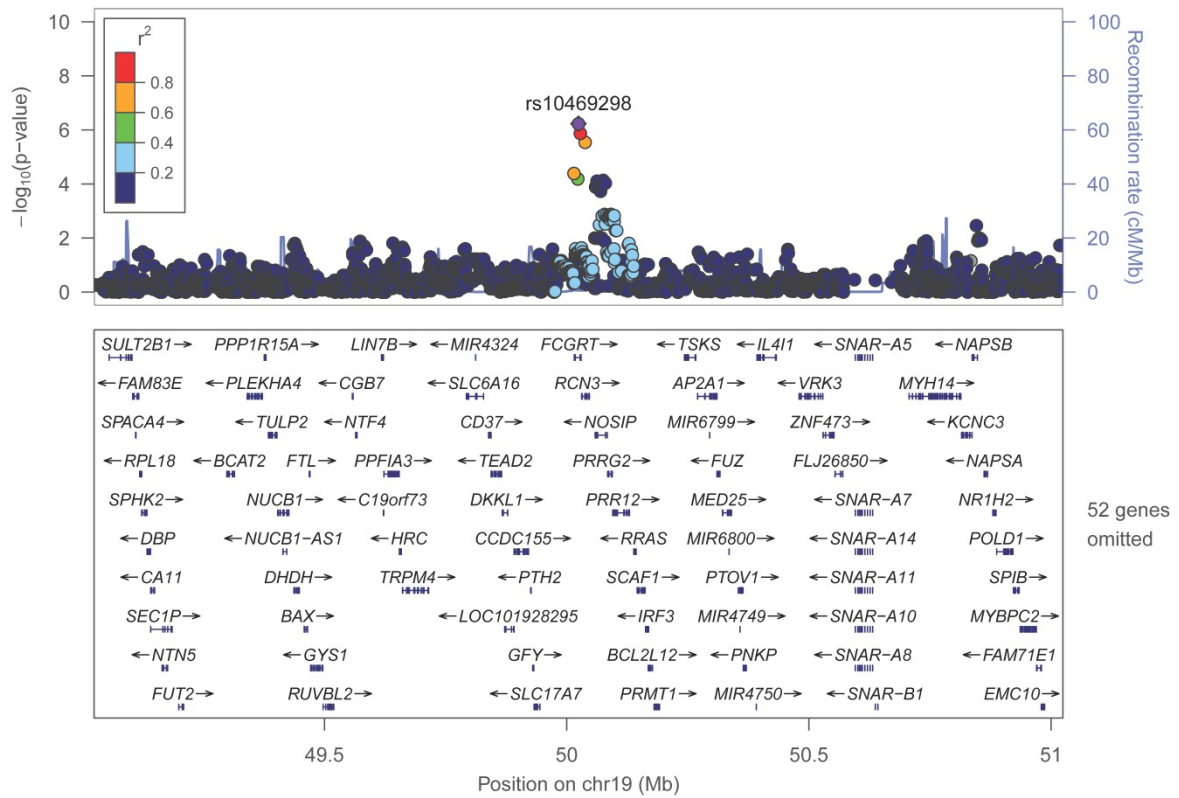




**Anhang C66: Locuszoom-Plot für rs1949288 in Chromosom 12 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell**



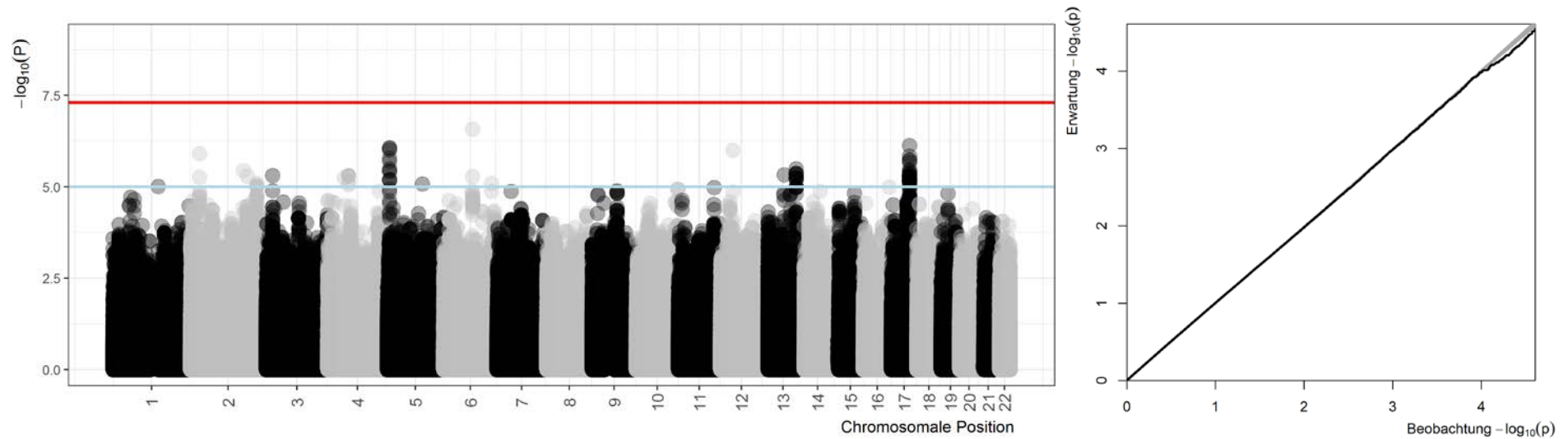
**Anhang C67: Locuszoom-Plot für rs17525387 in Chromosom 14 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell**



**Anhang C68: Locuszoom-Plot für rs10469298 in Chromosom 19 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 28 Tage Mortalität im rezessiven Modell**

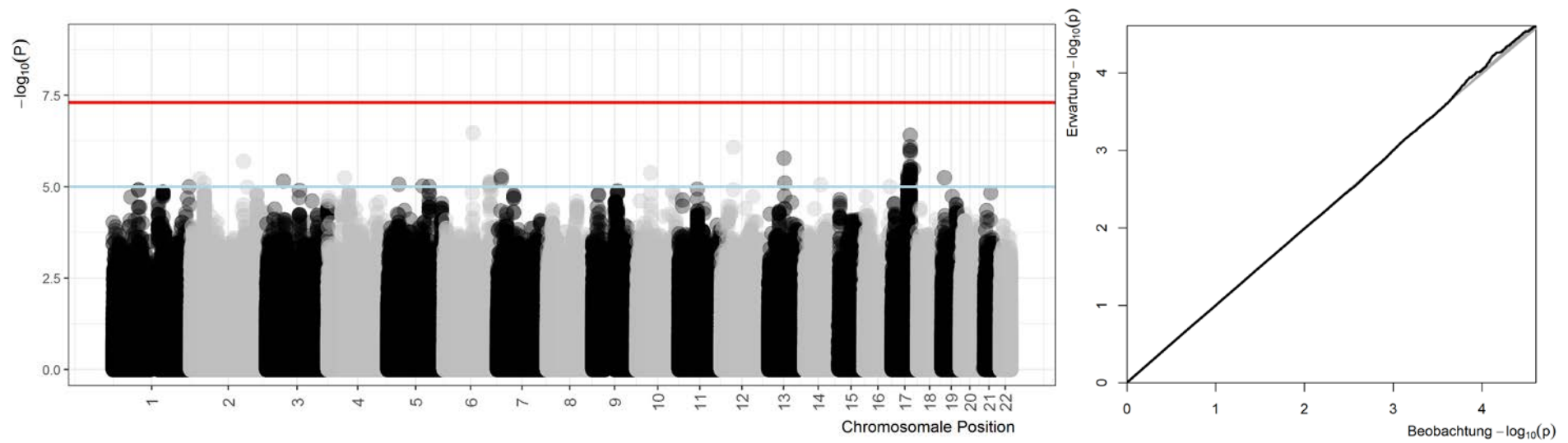


## Anhang D: Ergebnisse GWAS – Zielgröße 90 Tage Mortalität



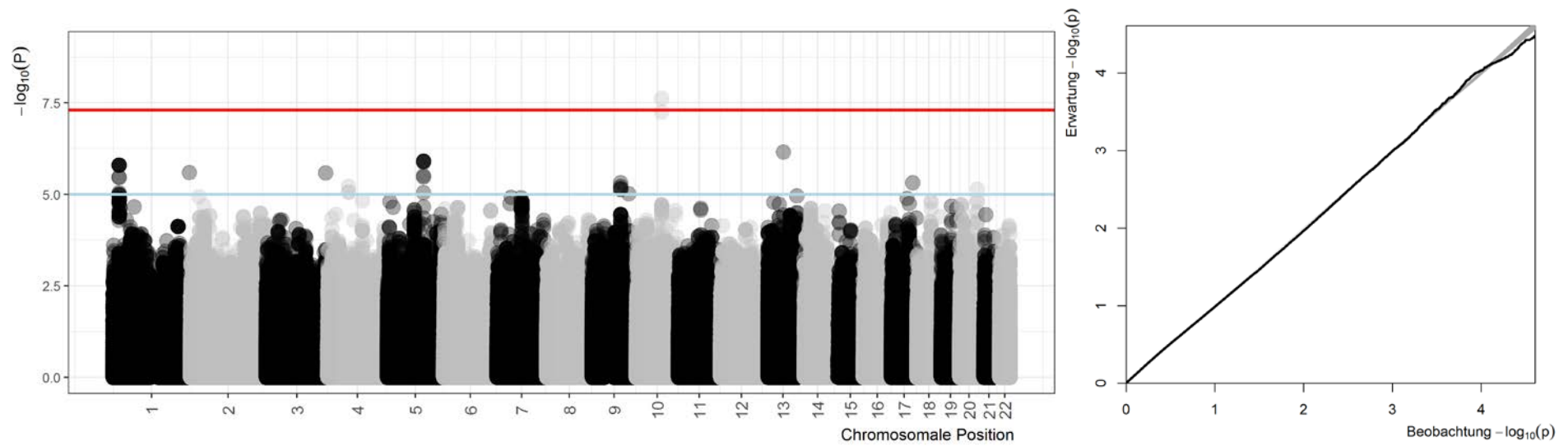
**Anhang D1: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße 90 Tage Mortalität im dominanten Modell**

Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).



**Anhang D2: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße 90 Tage Mortalität im heterozygoten Modell**

Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).



**Anhang D3: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße 90 Tage Mortalität im rezessiven Modell**

Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).

Anhang D4: Beste Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im dominanten Modell für die sekundäre Zielgröße 90 Tage Mortalität

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>2</sup>	MAF <sup>3</sup>	OR <sup>4</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>5</sup>
rs75129659	2:29815265	intronic	C/T	0,11	2,8	1,26x10 <sup>-6</sup>	<b>ALK</b>
rs75734424	2:212688950	intronic	G/C	0,07	0,3	8,02x10 <sup>-6</sup>	<b>ERBB4</b>
rs2350072	4:66717208	intergenic	A/G	0,07	0,3	4,93x10 <sup>-6</sup>	<i>LOC100144602,</i> <i>LOC101927237</i>
rs275492	5:6853036	intergenic	T/C	0,43	0,3	8,54x10 <sup>-7</sup>	<i>MIR4278,</i> <i>MIR4454</i>
rs146823639	6:93361397	intergenic	C/T	0,19	2,6	2,65x10 <sup>-7</sup>	<i>CASC6,</i> <i>EPHA7</i>
rs9587504	13:108735573	intergenic	A/G	0,39	3,0	3,22x10 <sup>-6</sup>	<i>FAM155A,</i> <i>LIG4</i>
rs11658694	17:57205174	intronic	C/T	0,36	0,3	5,10x10 <sup>-6</sup>	<b>SKA2</b>
rs116561771	17:58084901	intronic	G/A	0,06	3,6	7,52x10 <sup>-7</sup>	<b>TBC1D3P1-DHX40P1</b>

<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>3</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>4</sup>OR: „odds ratio“ <sup>5</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens

Anhang D5: Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im heterozygoten Modell für die sekundäre Zielgröße 90 Tage Mortalität

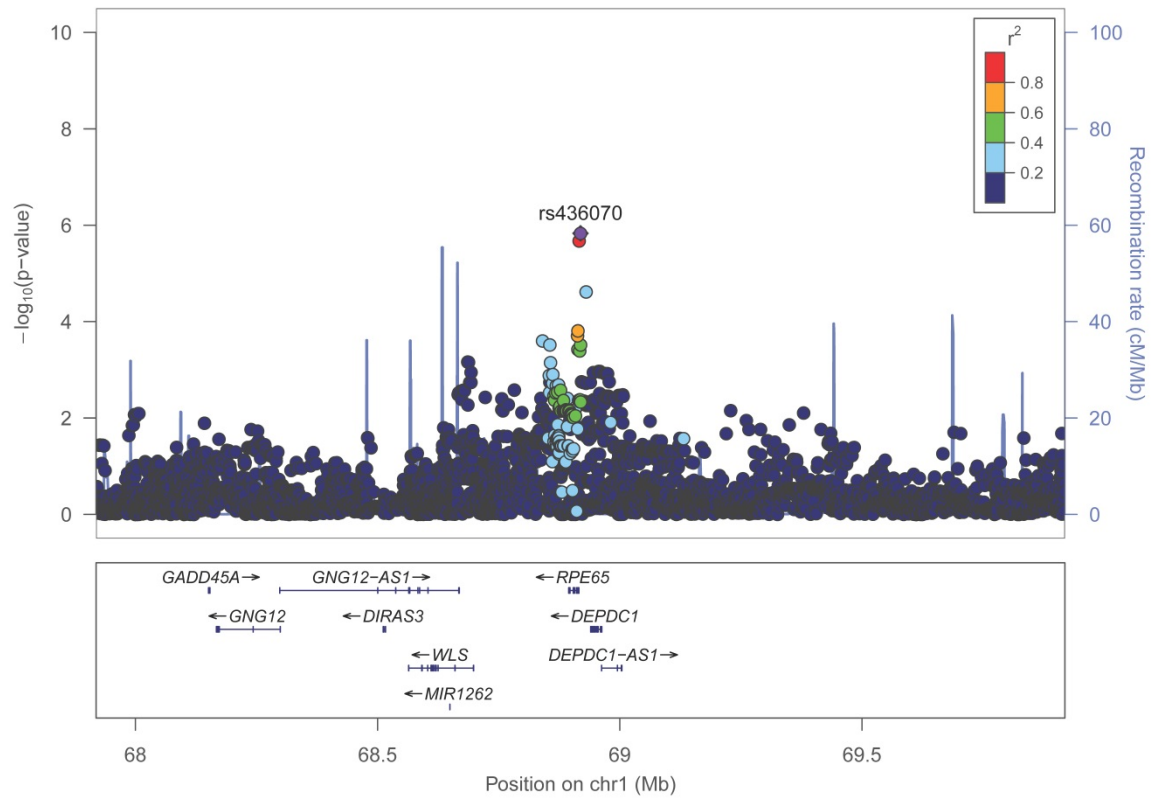
Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>2</sup>	MAF <sup>3</sup>	OR <sup>4</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>3</sup>
rs12530082	6:146742115	intronic	G/T	0,50	2,1	7,43x10 <sup>-6</sup>	<b>GRM1</b>
rs6972755	7:12686194	intronic, regulierende Region	G/A	0,40	2,1	5,22x10 <sup>-6</sup>	<b>SCIN</b>
rs116561771	17:58084901	intronic	G/A	0,06	3,6	3,87x10 <sup>-7</sup>	<b>TBC1D3P1-DHX40P1</b>

<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>3</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>4</sup>OR: „odds ratio“ <sup>5</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens

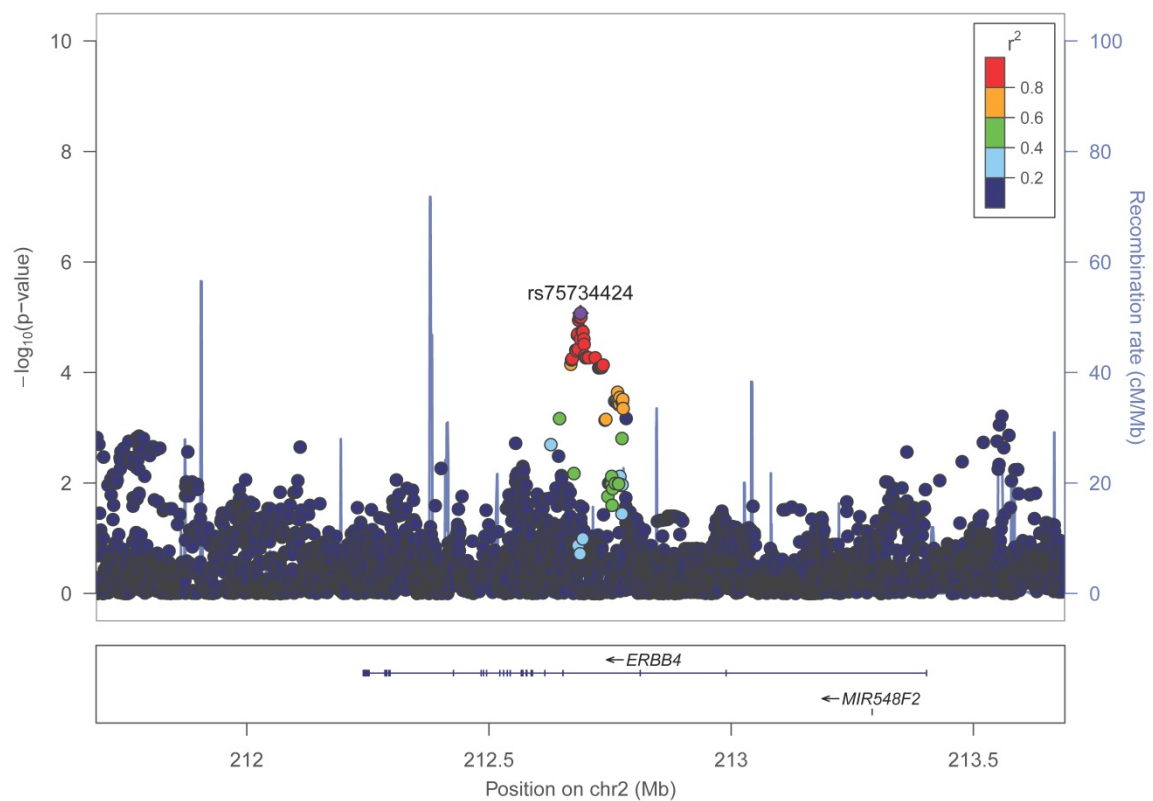
Anhang D6: Beste Assoziationen (p-Wert  $<10^{-5}$ ) im rezessiven Modell für die sekundäre Zielgröße 90 Tage Mortalität

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>2</sup>	MAF <sup>3</sup>	Odds Ratio (OR) <sup>4</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>5</sup>
rs7544348	1:20851834	intergenic	C/T	0,17	9,5	$1,59 \times 10^{-6}$	<i>MUL1</i> , <i>FAM43B</i>
rs10867158	9:91771642	intronic	A/G	0,27	4,4	$4,83 \times 10^{-6}$	<b><i>SHC3</i></b>
rs2245060	10:81639721	intergenic	T/C	0,24	8,5	$2,41 \times 10^{-8}$	<i>LOC642361</i> , <i>LOC100288974</i>

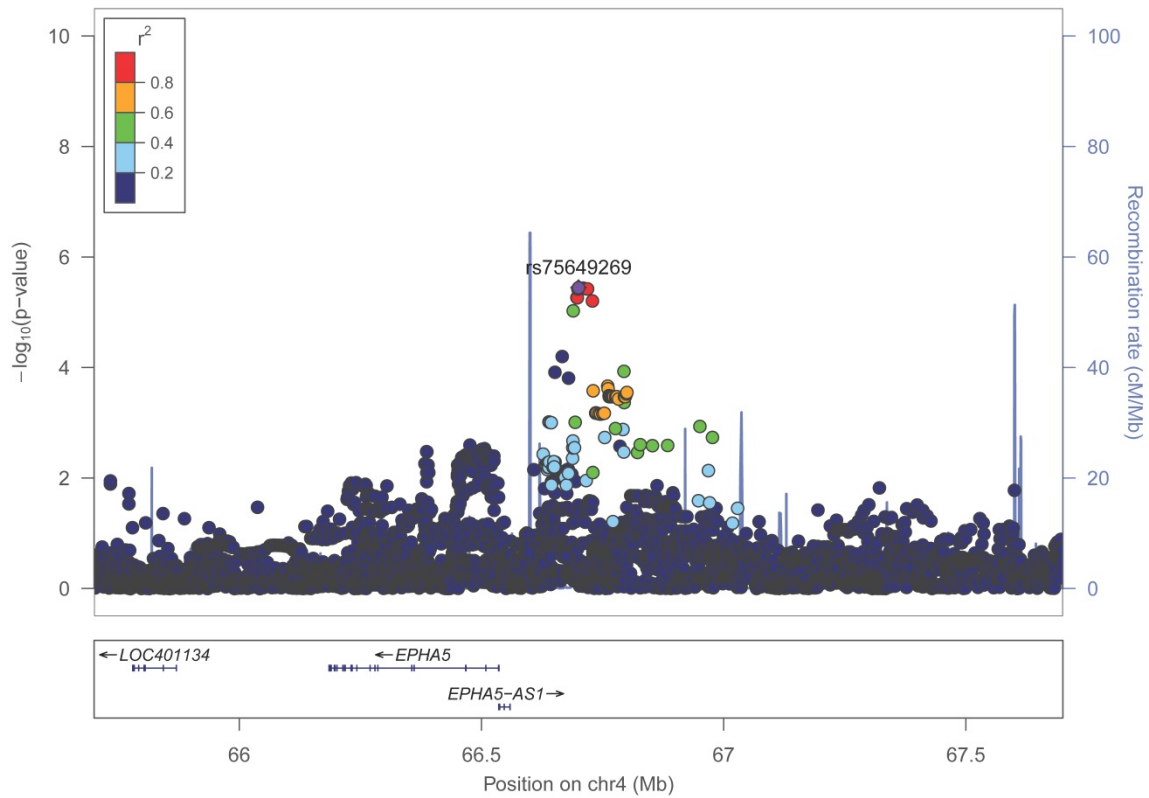
<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>3</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>4</sup>OR: „odds ratio“ <sup>5</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens



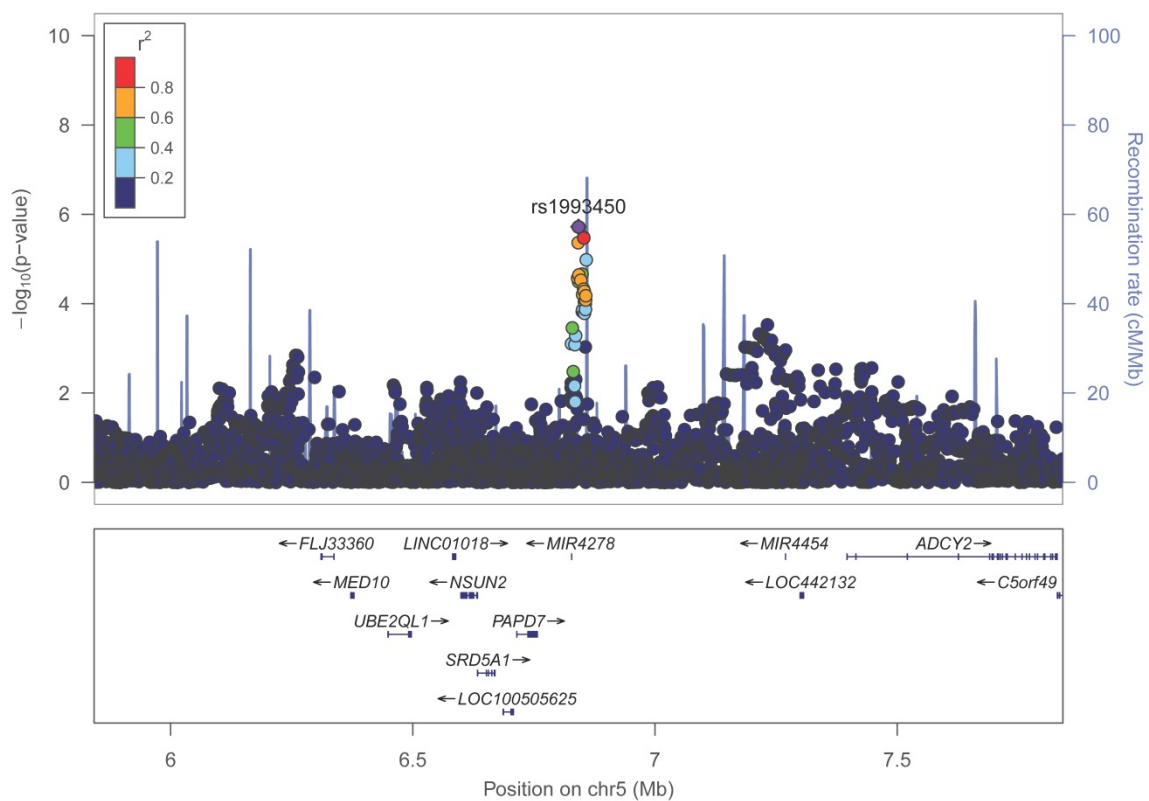
Anhang D7: Locuszoom-Plot für rs436070 in Chromosom 1 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im additiven Modell



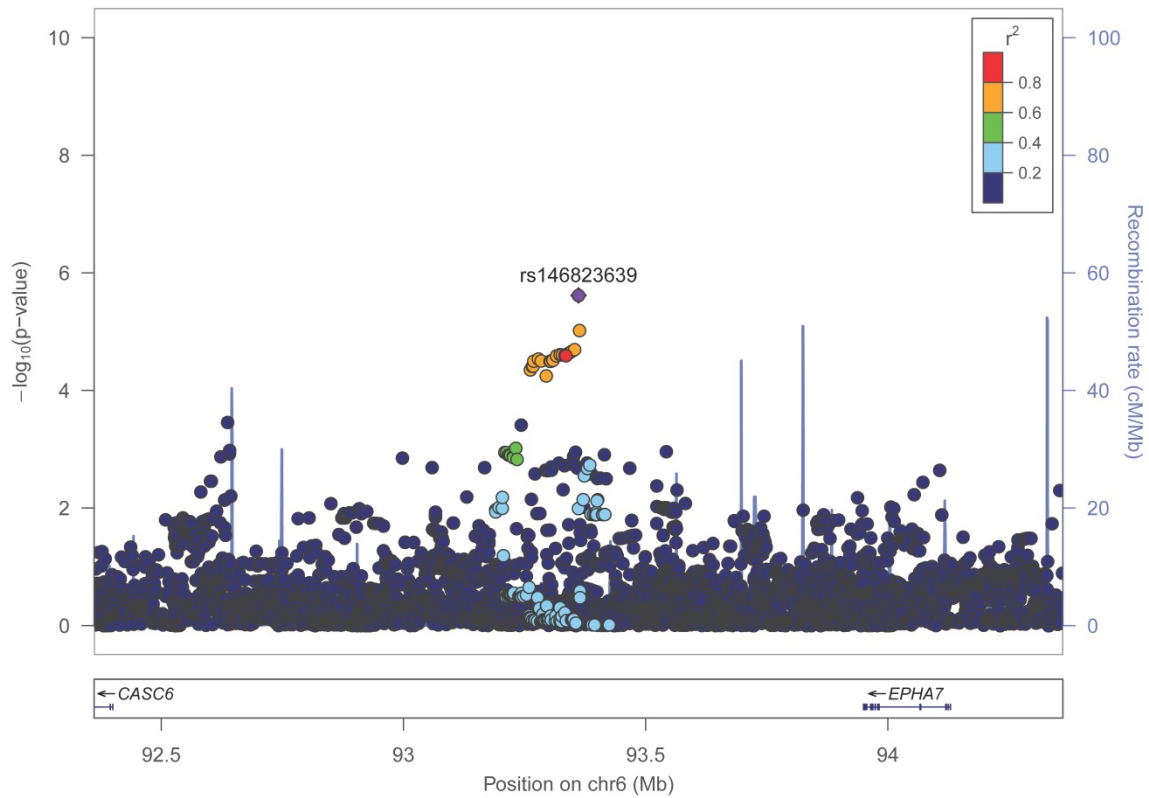
Anhang D8: Locuszoom-Plot für rs75734424 in Chromosom 2 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im additiven Modell



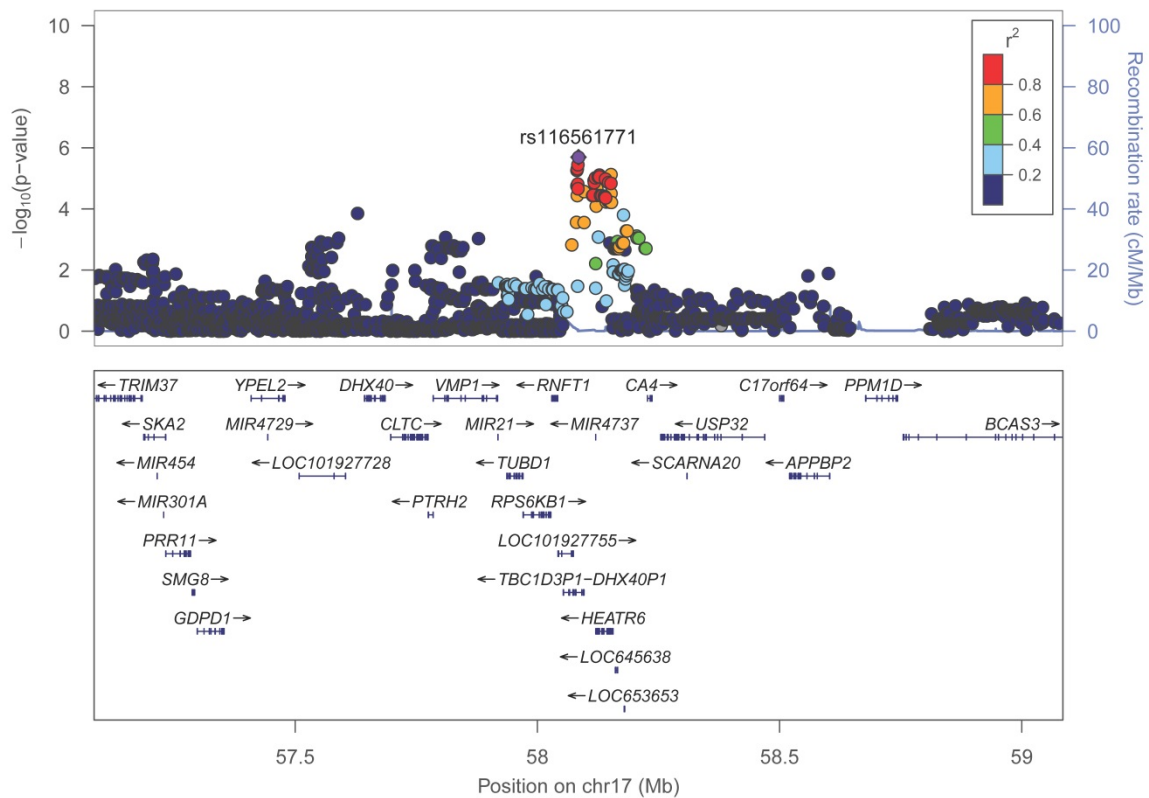
**Anhang D9: Locuszoom-Plot für rs75649269 in Chromosom 4 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im additiven Modell**



**Anhang D10: Locuszoom-Plot für rs1993450 in Chromosom 5 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im additiven Modell**

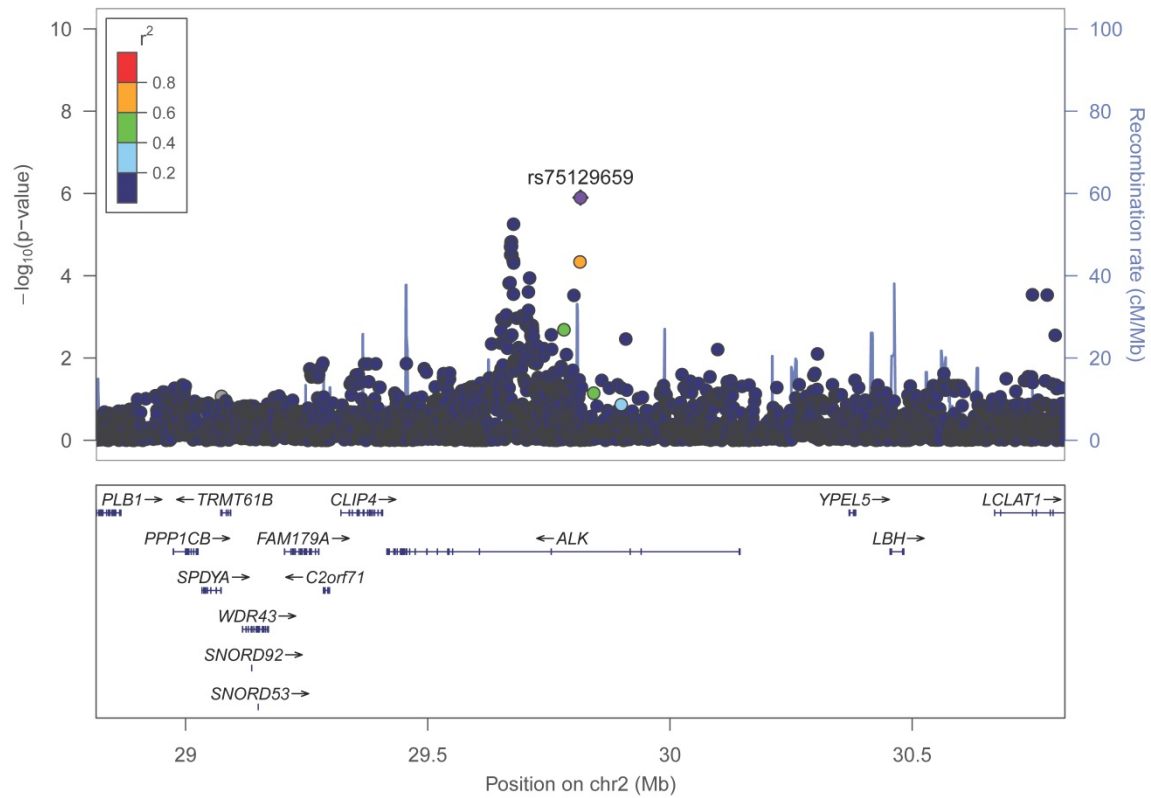


Anhang D11: Locuszoom-Plot für rs146823639 in Chromosom 6 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im additiven Modell

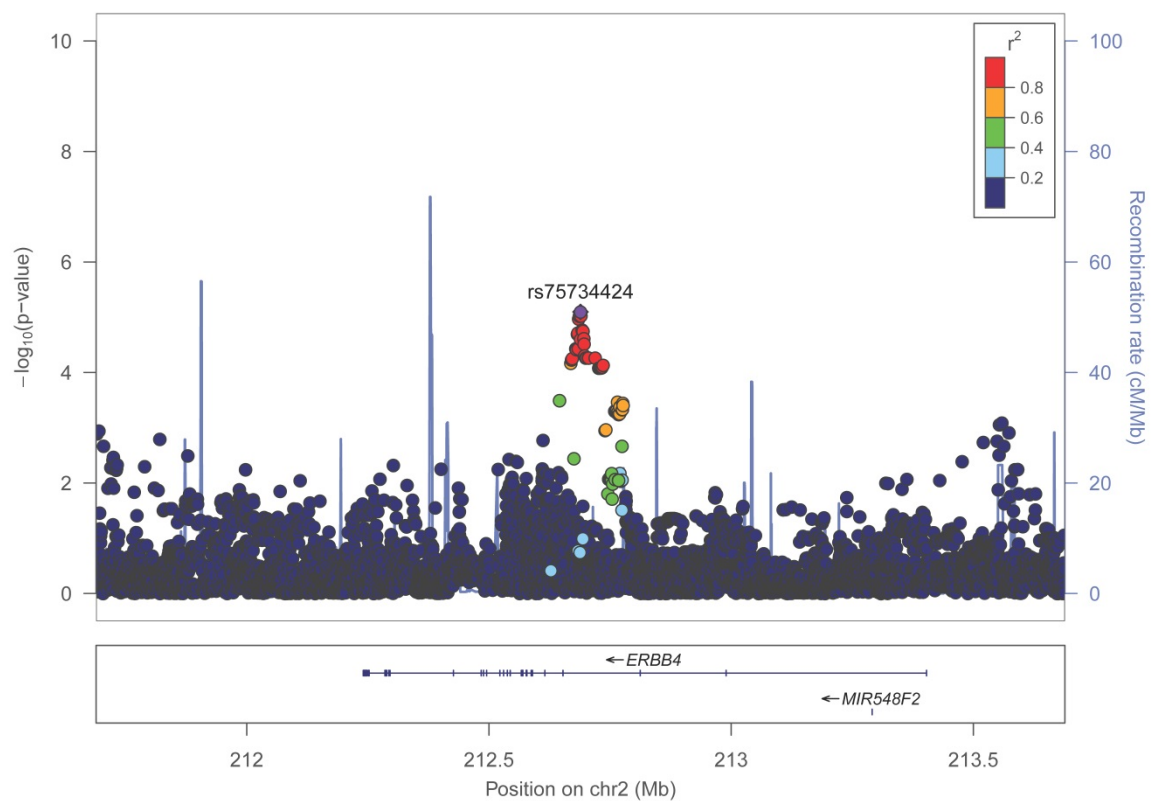


Anhang D12: Locuszoom-Plot für rs116561771 in Chromosom 17 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im additiven Modell

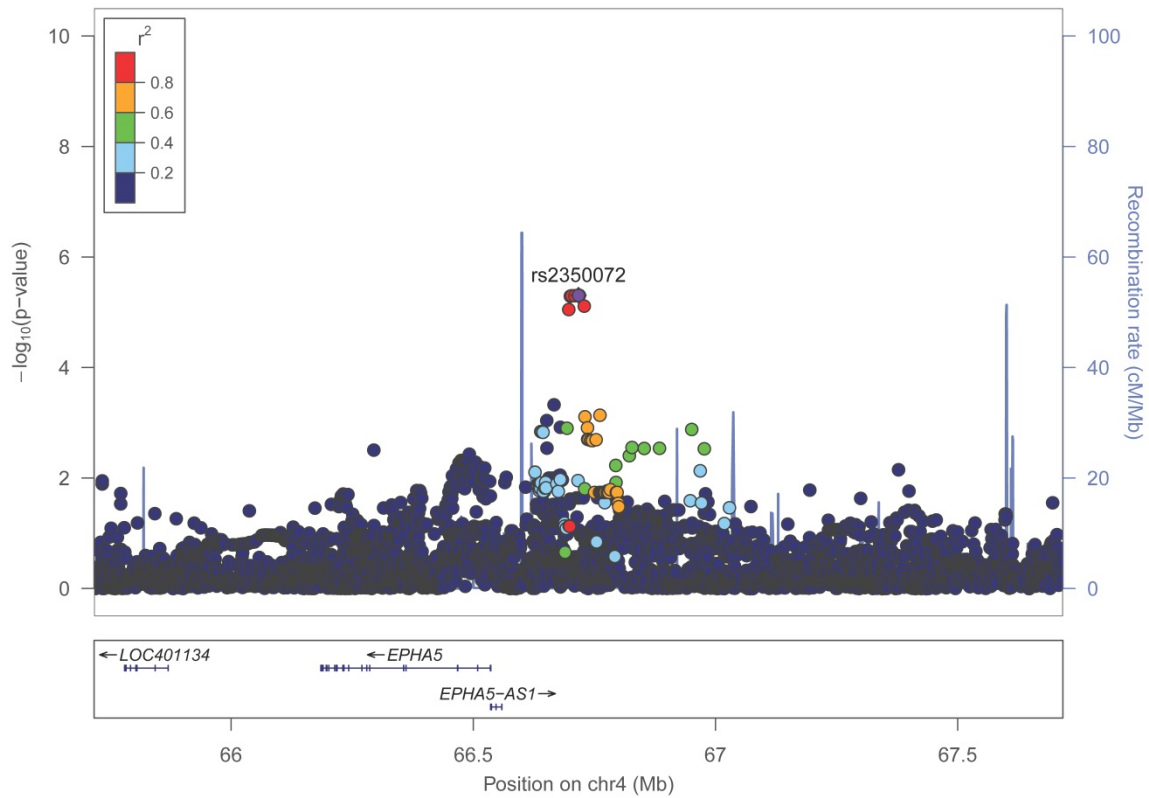




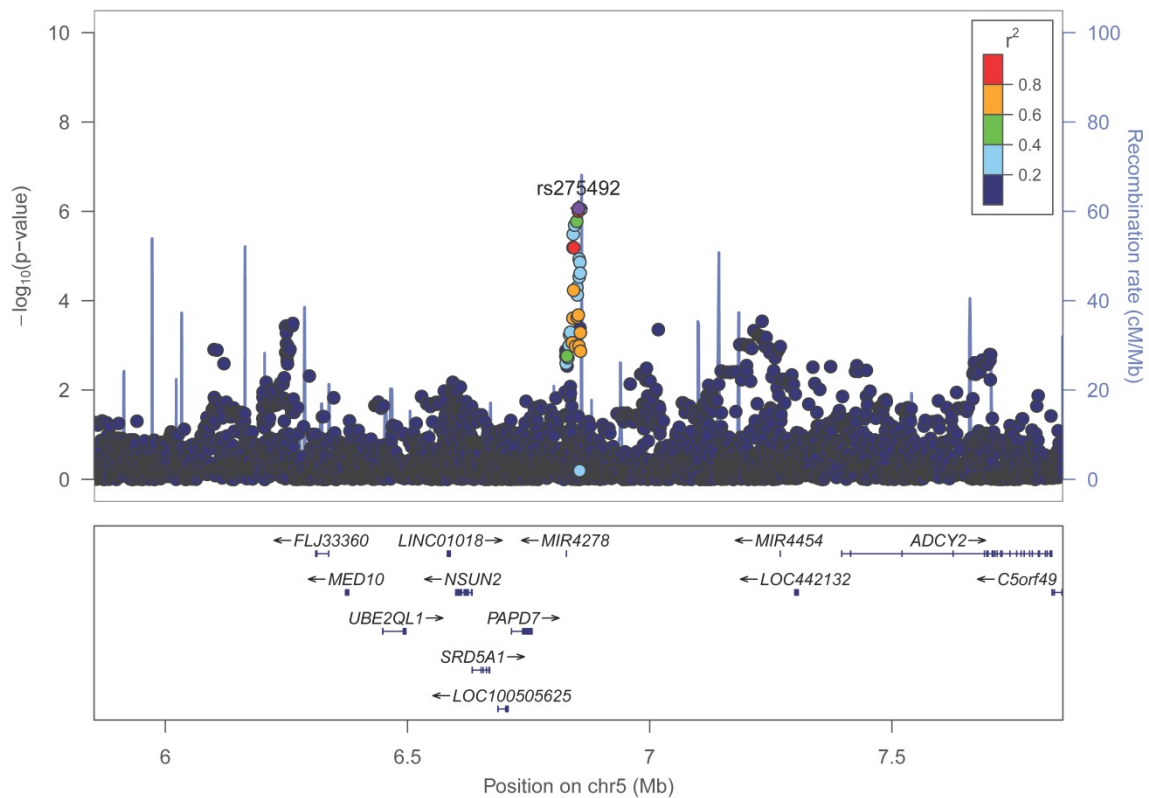
Anhang D13: Locuszoom-Plot für rs75129659 in Chromosom 2 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im dominanten Modell



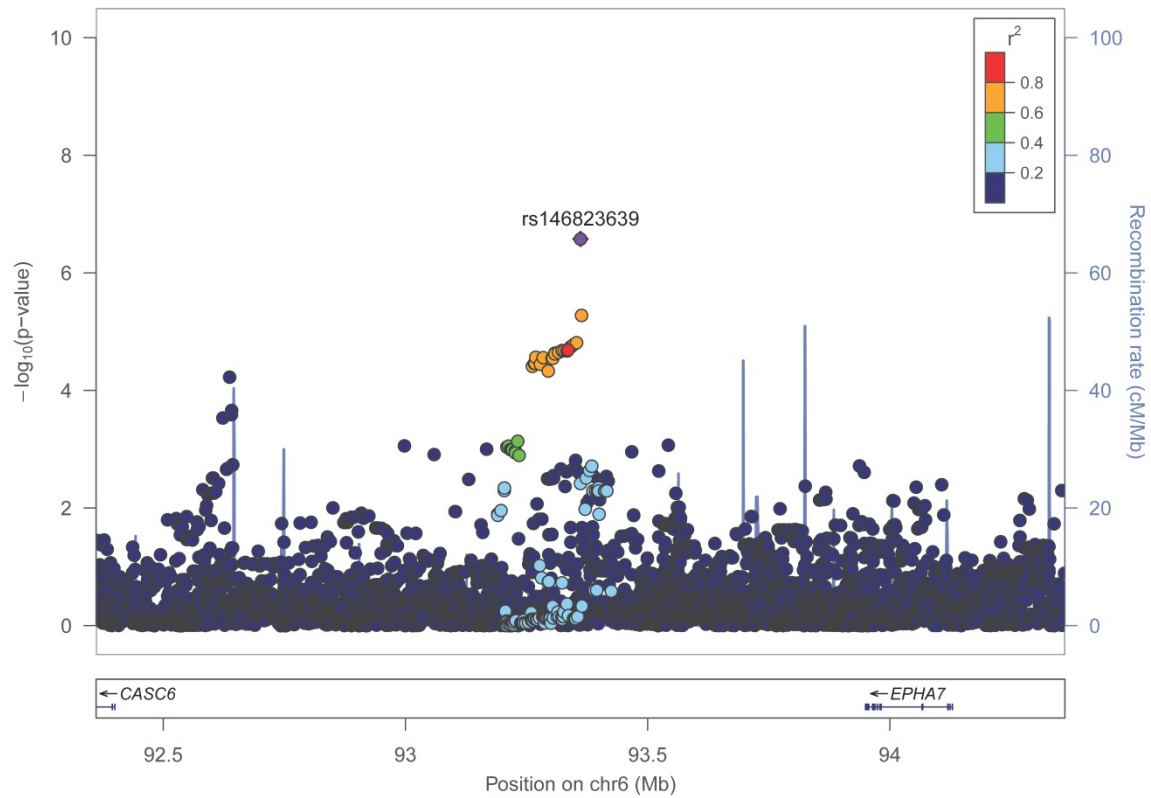
Anhang D14: Locuszoom-Plot für rs75734424 in Chromosom 2 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im dominanten Modell



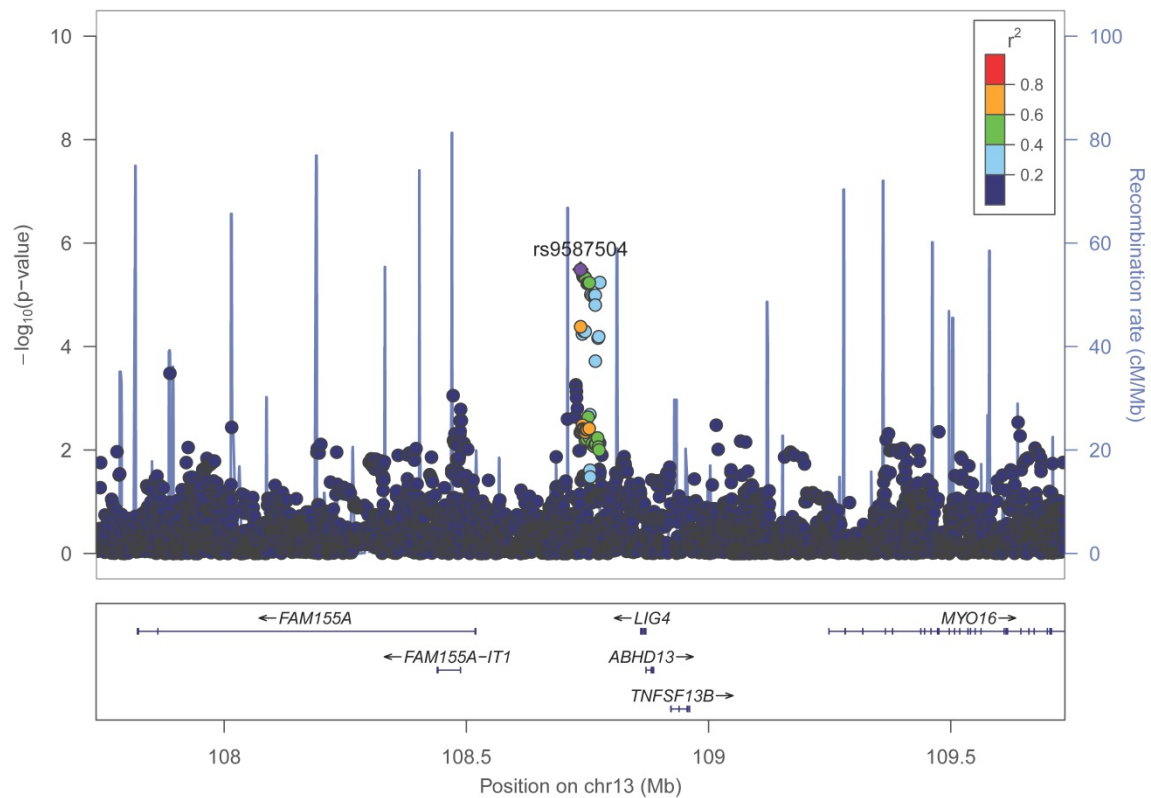
**Anhang D15: Locuszoom-Plot für rs2350072 in Chromosom 4 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im dominanten Modell**



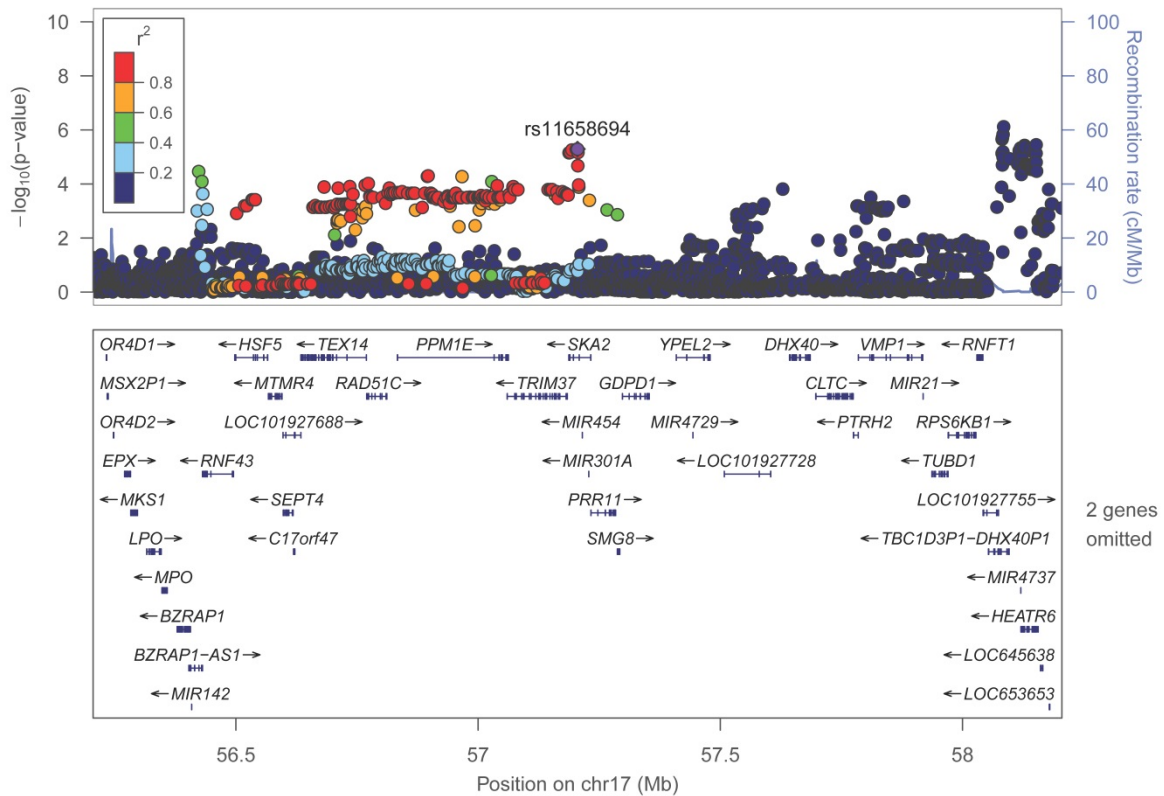
**Anhang D16: Locuszoom-Plot für rs275492 in Chromosom 5 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im dominanten Modell**



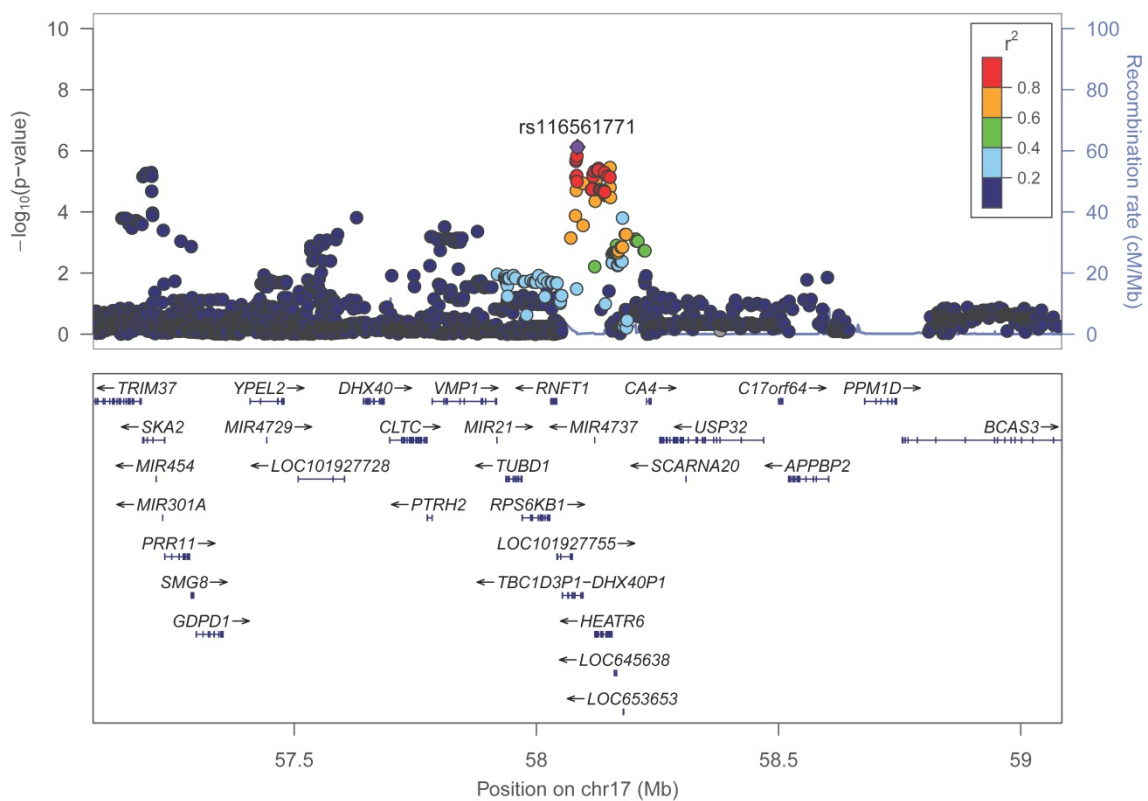
Anhang D17: Locuszoom-Plot für rs146823639 in Chromosom 6 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im dominanten Modell



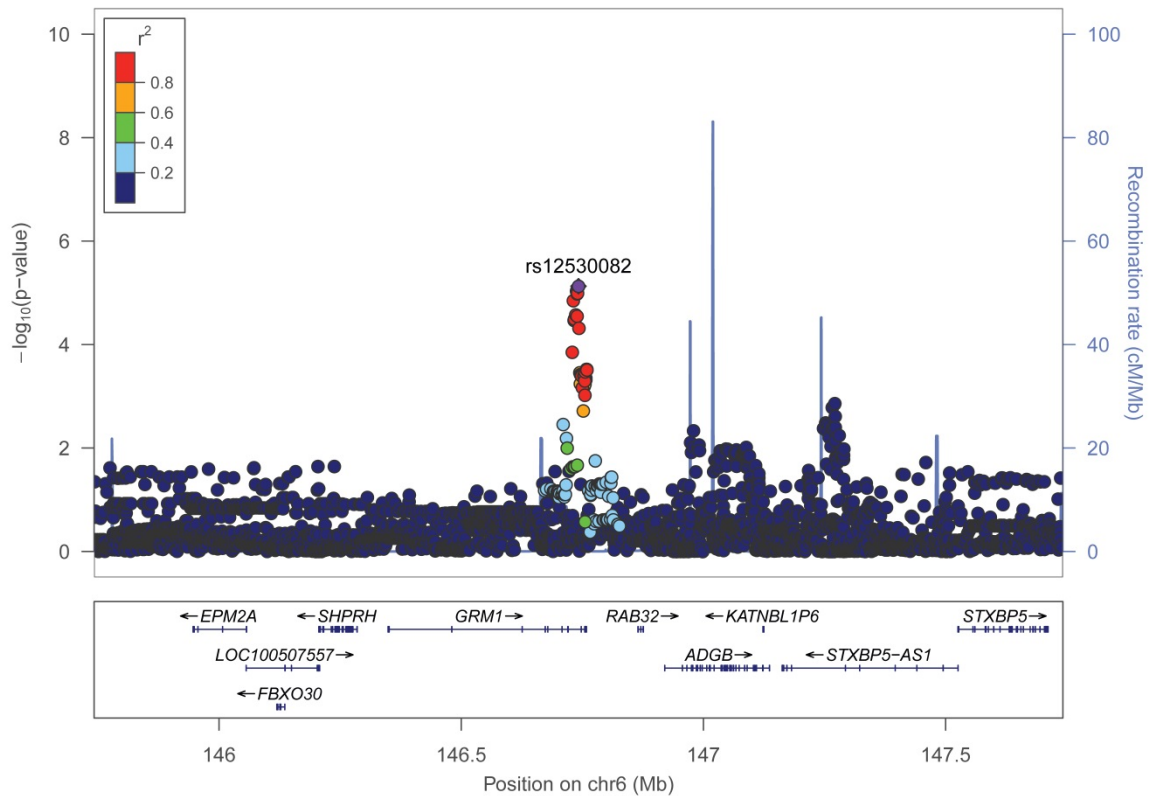
Anhang D18: Locuszoom-Plot für rs9587504 in Chromosom 13 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im dominanten Modell



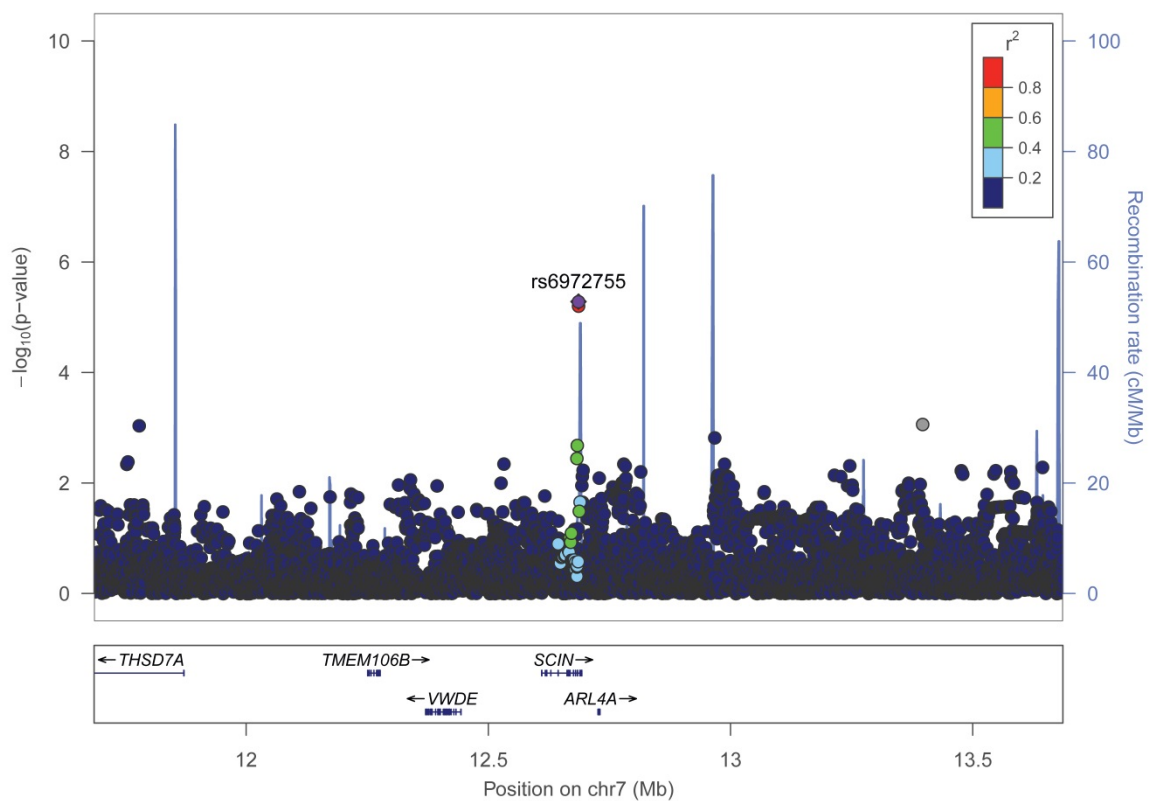
Anhang D19: Locuszoom-Plot für rs11658694 in Chromosom 17 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im dominanten Modell



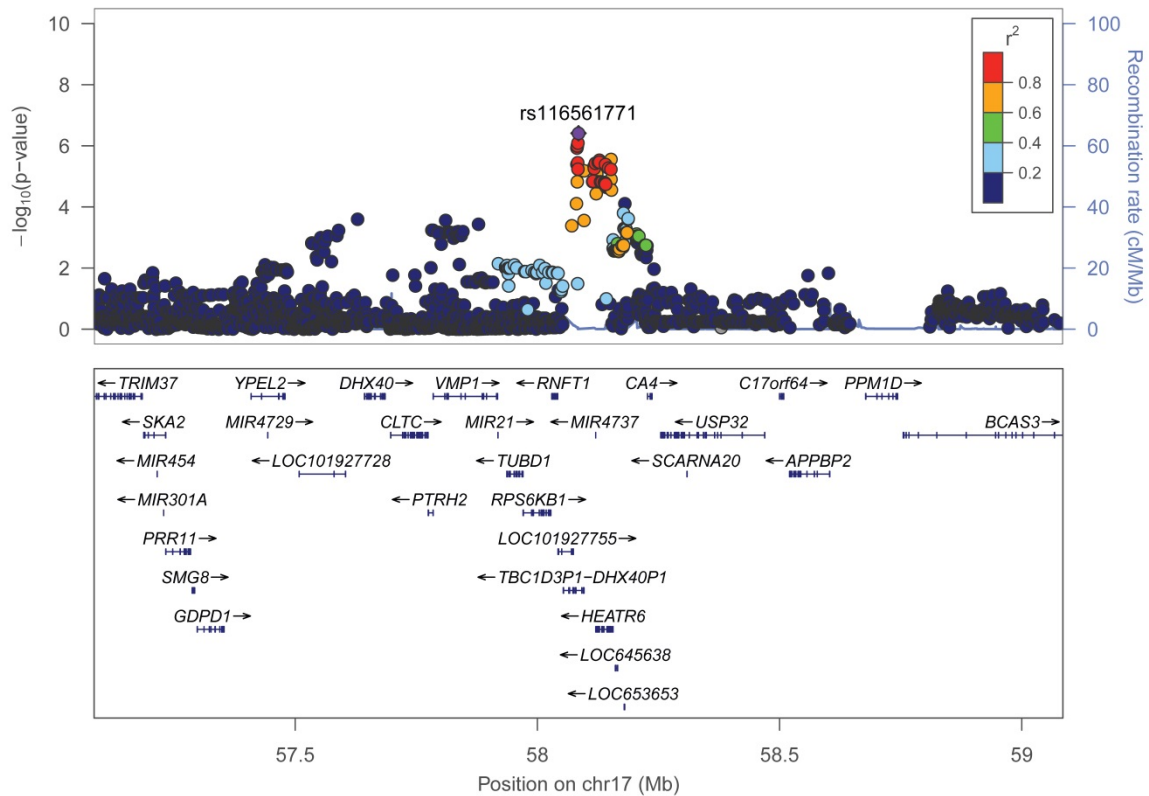
Anhang D20: Locuszoom-Plot für rs116561771 in Chromosom 17 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im dominanten Modell



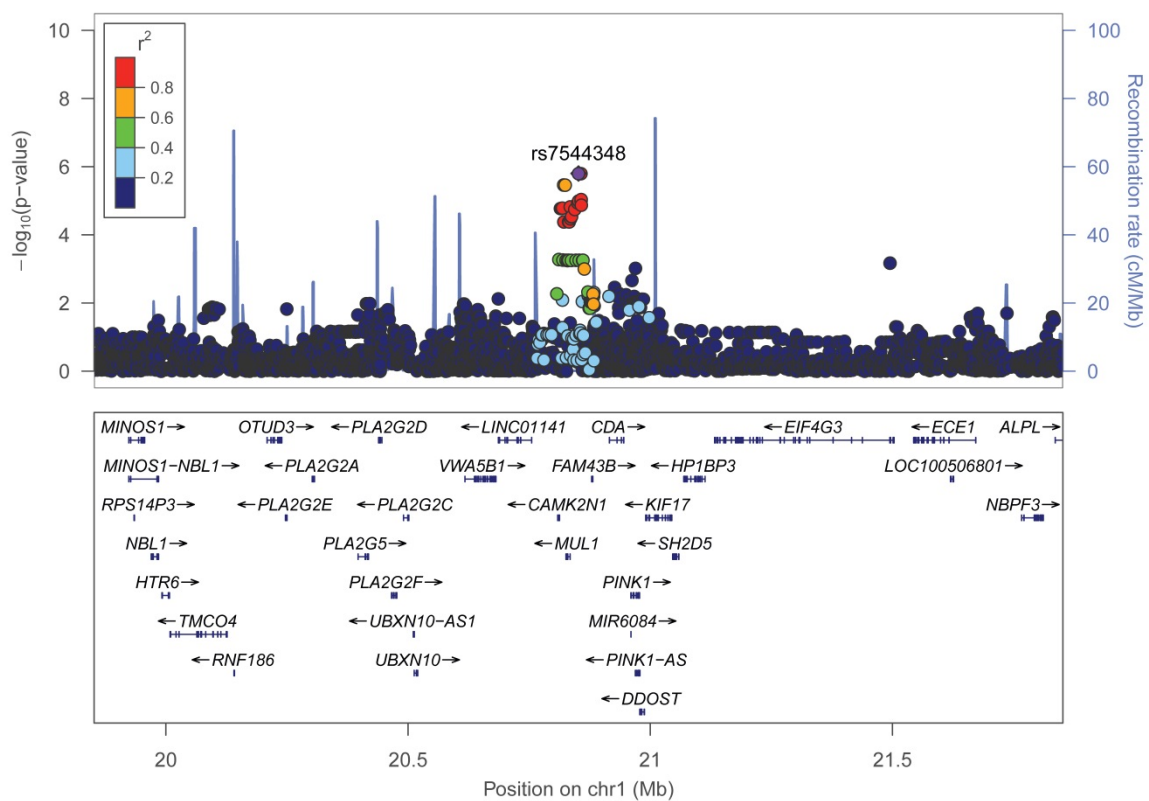
Anhang D21: Locuszoom-Plot für rs12530082 in Chromosom 6 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im heterozygoten Modell



Anhang D22: Locuszoom-Plot für rs6972755 in Chromosom 7 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im heterozygoten Modell

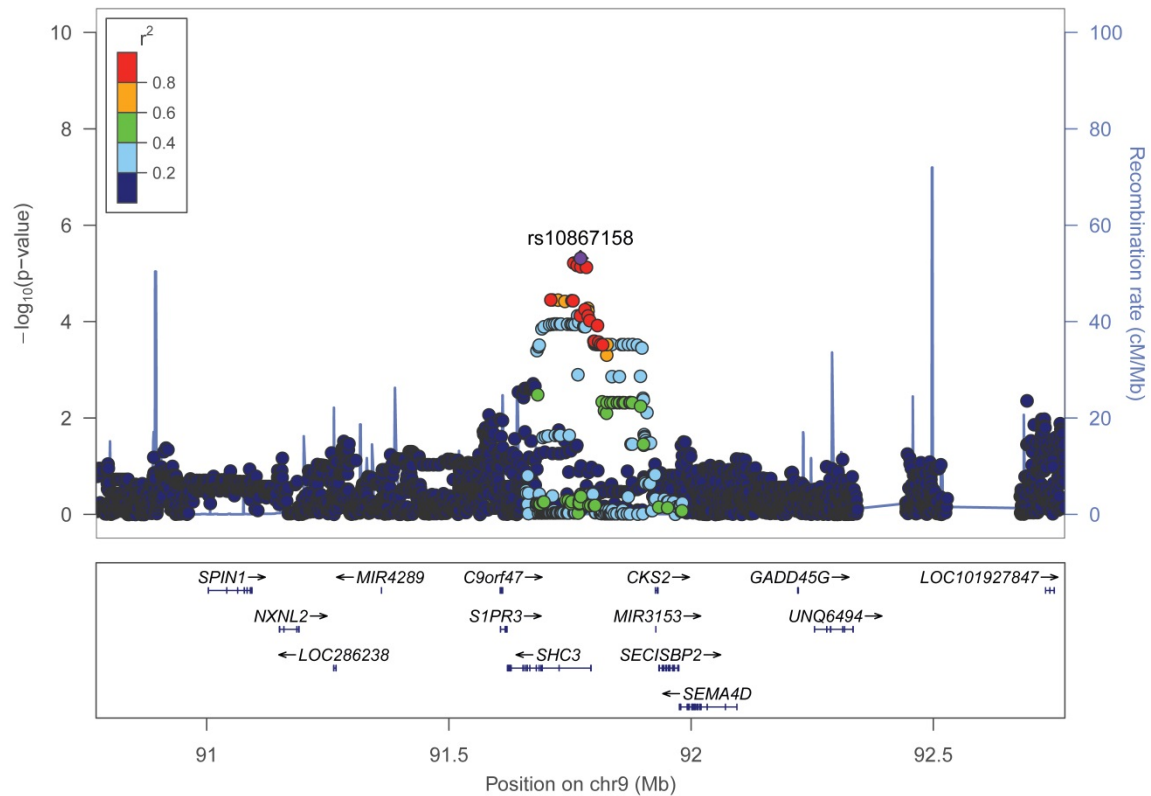


Anhang D23: Locuszoom-Plot für rs116561771 in Chromosom 6 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im heterozygoten Modell

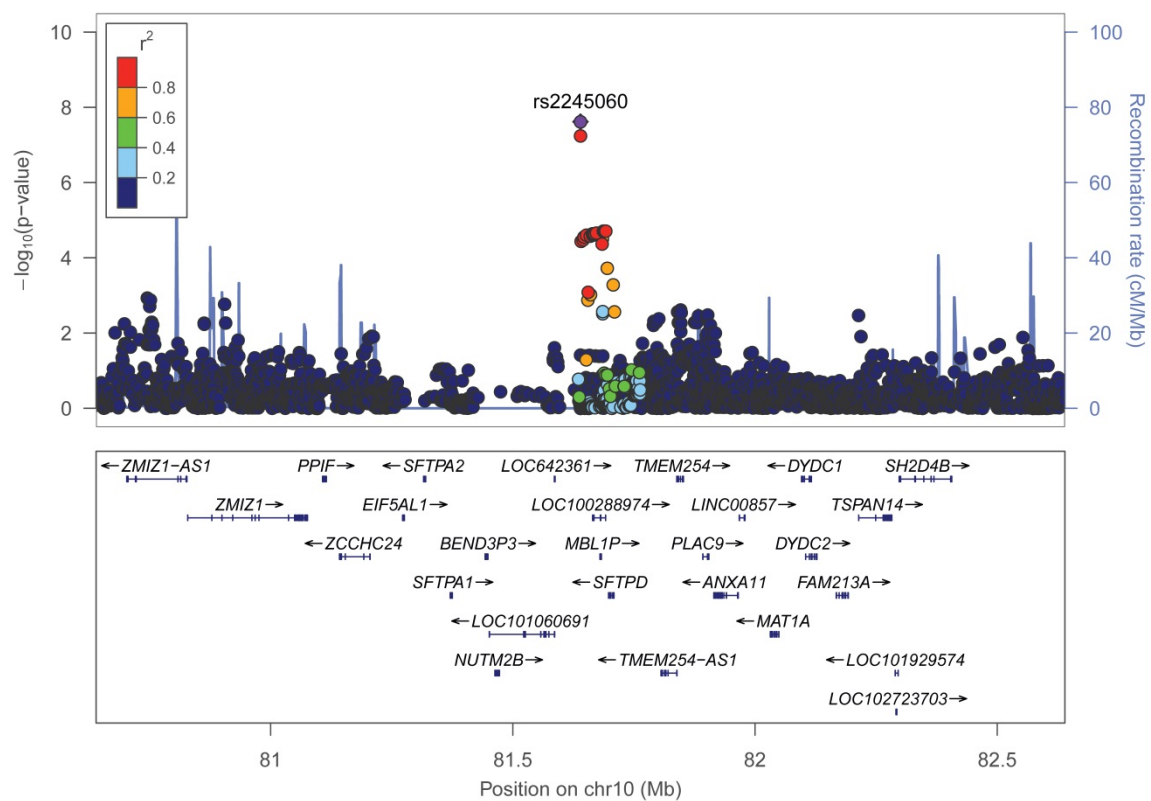


Anhang D24: Locuszoom-Plot für rs7544348 in Chromosom 1 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im rezessiven Modell



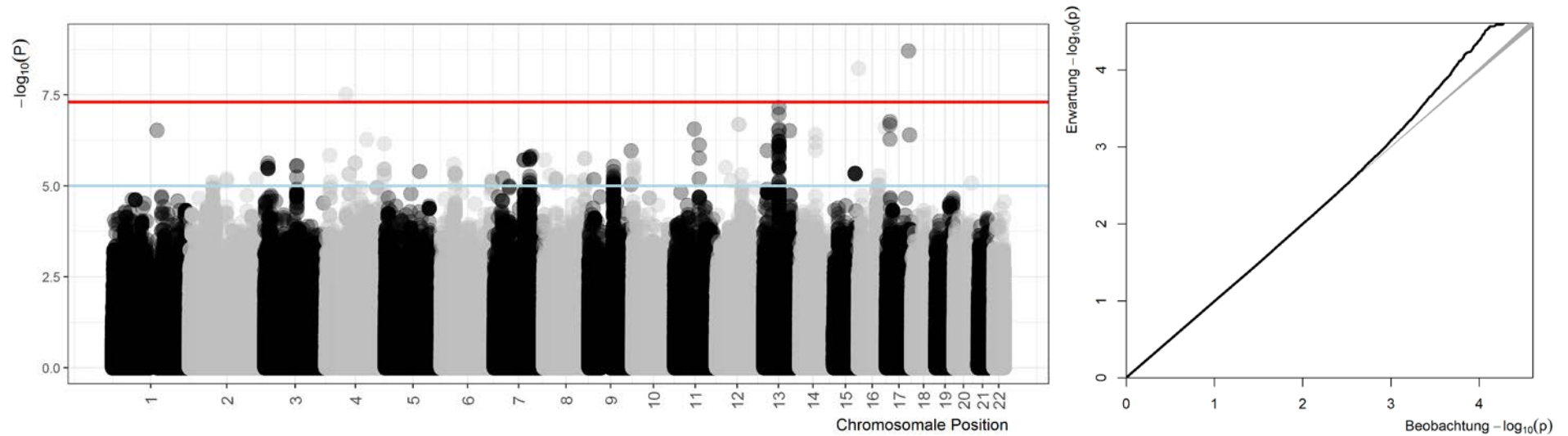


Anhang D25: Locuszoom-Plot für rs10867158 in Chromosom 9 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im rezessiven Modell



Anhang D26: Locuszoom-Plot für rs2245060 in Chromosom 10 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für die 90 Tage Mortalität im rezessiven Modell

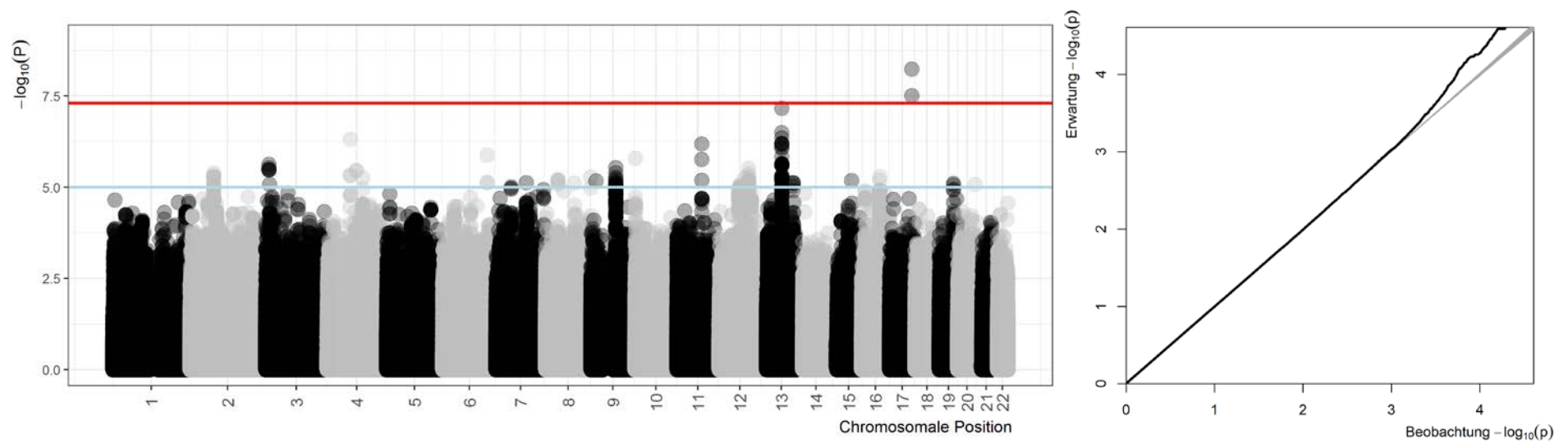
## Anhang E: Ergebnisse GWAS – Zielgröße SOFA-Score



**Anhang E1: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße SOFA-Score im dominanten Modell**

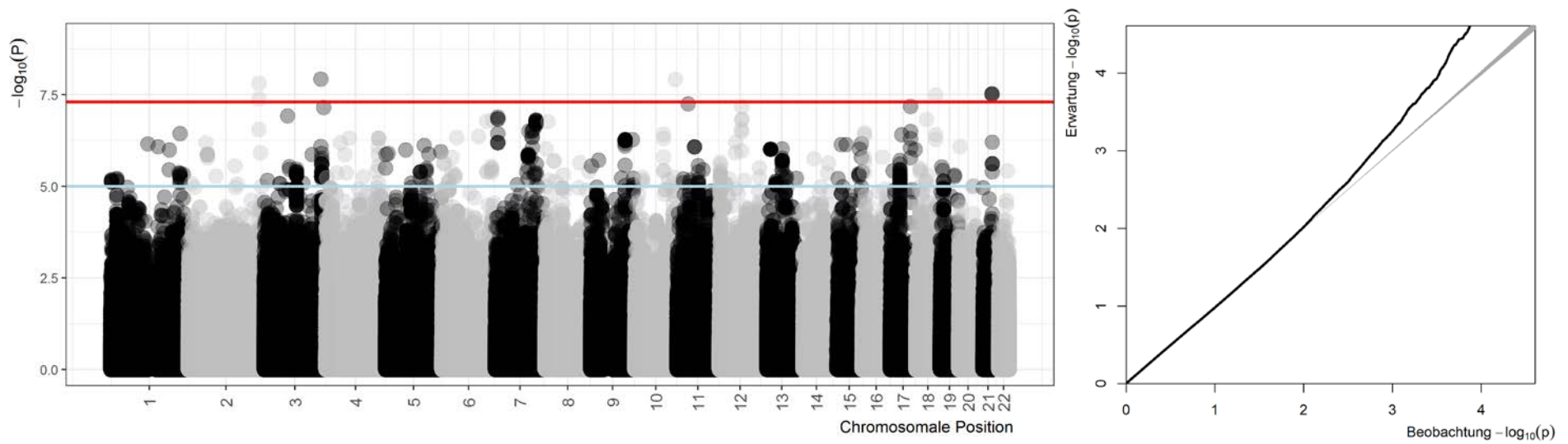
Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).





#### Anhang E2: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße SOFA-Score im heterozygoten Modell

Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).



#### Anhang E3: Manhattanplot und QQ-Plot für die Ergebnisse der GWAS der Zielgröße SOFA-Score im rezessiven Modell

Die blaue Linie kennzeichnet das Signifikanzniveau für „suggestive evidence for an association“ ( $1 \times 10^{-5}$ ) und die rote das genomweite Signifikanzniveau ( $5 \times 10^{-8}$ ).

Anhang E4: Beste Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im dominanten Modell bei der sekundären Zielgröße SOFA-Score

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>2</sup>	MAF <sup>3</sup>	Beta <sup>4</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>5</sup>
rs11465883	3:10247390	intronic, regulierende Region	C/T	0,01	1,1	2,38x10 <sup>-6</sup>	<b>IRAK2</b>
chr3:103906732:D	3:103906732		T/TATATACTGAG	0,14	-1,3	2,79x10 <sup>-6</sup>	<b>MIR548A3</b>
rs148175938	4:74467406	intronic	T/C	0,01	1,2	4,73x10 <sup>-6</sup>	<b>RASSF6</b>
rs6831965	4:93399682	intronic	A/G	0,04	0,7	2,33x10 <sup>-6</sup>	<b>GRID2</b>
rs227585	4:187635353	intronic	C/T	0,20	-1,0	7,02x10 <sup>-7</sup>	<b>FAT1</b>
rs6938489	6:45574839	intergenic	G/A	0,21	-0,3	4,44x10 <sup>-6</sup>	RUNX2, CLIC5
rs4709806	6:164430421	intergenic	C/T	0,23	-0,8	7,13x10 <sup>-6</sup>	QKI, C6orf118
rs9641538	7:115031575	intergenic	A/G	0,43	-0,5	1,64x10 <sup>-6</sup>	MDFIC, TFEC
rs4736794	8:39840234	missense	G/A	0,09	0,4	6,35x10 <sup>-6</sup>	<b>IDO2</b>
chr8:133312037:I	8:133312037		GTCTCAAC/G	0,26	-0,7	1,76x10 <sup>-6</sup>	<b>KCNQ3</b>
rs139078543	9:79624587	intergenic	T/C	0,01	1,3	4,05x10 <sup>-6</sup>	PRUNE2, FOXB2
rs2810505	9:136779563	intronic	A/G	0,41	-0,5	1,08x10 <sup>-6</sup>	<b>VAV2</b>
rs1033780	10:4300041	intergenic	A/G	0,04	-3,4	2,56x10 <sup>-6</sup>	LINC00702, LINC00703
rs7129168	11:79782215	intergenic	T/G	0,02	1,0	7,46x10 <sup>-7</sup>	TENM4, MIR4300
rs461075	12:73060382	intergenic	T/C	0,05	-3,6	2,05x10 <sup>-7</sup>	TRHDE, LOC101928137
rs80206480	13:68273834	intergenic	T/C	0,06	0,6	7,02x10 <sup>-8</sup>	PCDH9, LINC00550
rs71425213	14:71124454	intronic, regulierende Region	A/G	0,26	0,4	3,83x10 <sup>-7</sup>	<b>TTC9</b>
rs7402461	15:91429519	intronic, regulierende Region	C/T	0,05	-3,1	4,50x10 <sup>-6</sup>	<b>FES</b>
rs6499059	16:66067421	intergenic	G/A	0,07	-2,0	5,26x10 <sup>-6</sup>	LINC00922, CDH5
rs4792157	17:11525098	intronic	C/T	0,07	-2,3	1,72x10 <sup>-7</sup>	<b>DNAH9</b>
rs9891852	17:71108859	intergenic	A/C	0,15	0,5	7,17x10 <sup>-10</sup>	SLC39A11, SSTR2

<sup>1</sup> nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup> fettgedruckt: seltenes Allel <sup>3</sup> MAF: „minor allele frequency“ <sup>4</sup> Regressionskoeffizient <sup>5</sup> fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens

Anhang E5: Beste Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im heterozygoten Modell bei der sekundären Zielgröße SOFA-Score

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>2</sup>	MAF <sup>3</sup>	Beta <sup>4</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>5</sup>
rs11673719	2:76046742	intergenic	G/A	0,04	0,7	4,08x10 <sup>-6</sup>	<i>GCFC2</i> , <i>LRRTM4</i>
rs11465883	3:10247390	intronic, regulierende Region	C/T	0,01	1,1	2,38x10 <sup>-6</sup>	<b><i>IRAK2</i></b>
rs1247647	4:74461179	intronic	A/G	0,01	1,4	4,93x10 <sup>-7</sup>	<b><i>RASSF6</i></b>
rs6831965	4:93399682	intronic	A/G	0,04	0,7	3,39x10 <sup>-6</sup>	<b><i>GRID2</i></b>
rs1931986	6:142568452	intergenic	T/C	0,14	0,4	1,34x10 <sup>-6</sup>	<i>VTA1</i> , <i>GPR126</i>
rs4736794	8:39840234	missense	G/A	0,09	0,4	6,36x10 <sup>-6</sup>	<b><i>IDO2</i></b>
rs114138451	9:79720103	intergenic	A/G	0,01	1,2	9,84x10 <sup>-6</sup>	<i>FOXB2</i> , <i>VPS13A-AS1</i>
rs7947468	11:79779934	intergenic	G/A	0,02	0,9	1,78x10 <sup>-6</sup>	<i>TENM4</i> , <i>MIR4300</i>
rs140668948	12:66972408	intronic, regulierende Region	T/C	0,25	-0,3	8,69x10 <sup>-6</sup>	<b><i>GRIP1</i></b>
rs12320027	12:95261510	intergenic	C/A	0,10	0,5	3,02x10 <sup>-6</sup>	<i>KRT19P2</i> , <i>NDUFA12</i>
rs80206480	13:68273834	intergenic	T/C	0,06	0,6	6,89x10 <sup>-8</sup>	<i>PCDH9</i> , <i>LINC00550</i>
rs75490744	13:104353243	intergenic	C/G	0,18	0,4	7,48x10 <sup>-6</sup>	<i>MIR548AS</i> , <i>DAOA-AS1</i>
rs75241789	16:58224666	intronic	A/G	0,07	0,5	5,17x10 <sup>-6</sup>	<b><i>CSNK2A2</i></b>
rs9891852	17:71108859	intergenic	A/C	0,15	0,5	5,84x10 <sup>-9</sup>	<i>SLC39A11</i> , <i>SSTR2</i>
chr19:45945436:D	19:45945436		T/TG	0,20	0,4	7,85x10 <sup>-6</sup>	<i>ERCC1</i> , <i>FOSB</i>

<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>3</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>4</sup>Regressionskoeffizient <sup>5</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens

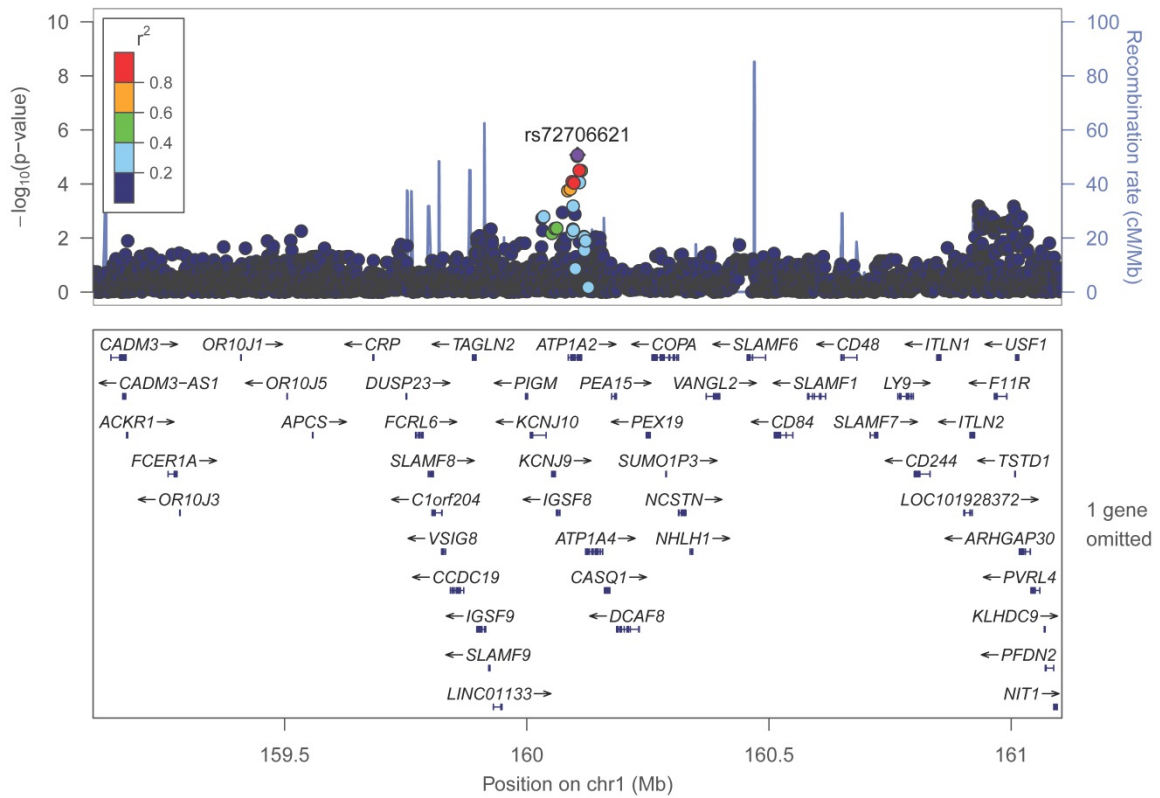
Anhang E 6: Beste Assoziationen (p-Wert <10<sup>-5</sup>) im rezessiven Modell bei der sekundären Zielgröße SOFA-Score

Variante	Chromosom: physikalische Position <sup>1</sup>	Varianten-Typ	Effektallel/ anderes Allel <sup>2</sup>	MAF <sup>3</sup>	Beta <sup>4</sup>	p-Wert	Zugeordnetes Gen <sup>5</sup>
rs75829619	1:3423102	intronic	A/G	0,07	3,1	6,61x10 <sup>-6</sup>	<b>MEGF6</b>
rs59312682	1:20429017	intergenic	T/C	0,04	3,3	6,14x10 <sup>-6</sup>	PLA2G5, PLA2G2D
rs76866306	1:188757413	intergenic	A/G	0,09	3,2	1,02x10 <sup>-6</sup>	PLA2G4A, BRINP3
rs12737665	1:223199697	intergenic	T/C	0,11	3,1	3,70x10 <sup>-7</sup>	DISP1, TLR5
rs115236072	2:61567583	intronic, regulierende Region	C/T	0,02	3,4	1,34x10 <sup>-6</sup>	<b>USP34</b>
rs115052657	2:226597693	intergenic	G/A	0,06	3,0	1,55x10 <sup>-8</sup>	NYAP2, MIR548AR
rs41291724	3:50294066	intronic	G/C	0,08	2,5	8,47x10 <sup>-6</sup>	<b>GNAI2</b>
rs180909586	3:81129510	intronic	A/G	0,02	2,9	2,91x10 <sup>-6</sup>	ROBO1, GBE1
rs9848289	3:103904369	intergenic	A/C	0,09	1,8	3,36x10 <sup>-6</sup>	<b>MIR548A3</b>
rs36119320	3:181594185	intergenic	A/G	0,14	3,2	1,18x10 <sup>-8</sup>	SOX2-OT, LINC01206
chr3:184204178:D	3:184204178		T/TATATA	0,12	1,3	1,27x10 <sup>-6</sup>	CHRD, EPHB3
rs78631758	4:168251190	intergenic	T/C	0,08	3,0	4,93x10 <sup>-7</sup>	SPOCK3, ANXA10
rs72789919	5:111868510	intergenic	G/A	0,09	2,6	4,05x10 <sup>-6</sup>	EPB41L4A-AS2, LOC102467214
rs77530231	5:130512491	intronic	G/A	0,06	2,7	3,28x10 <sup>-6</sup>	<b>LYRM7</b>
rs111906317	6:7258314	intergenic	C/T	0,05	3,3	2,28x10 <sup>-6</sup>	RREB1, SSR1
rs13205639	6:22378304	intergenic	T/C	0,08	2,6	6,86x10 <sup>-6</sup>	PRL, HDGFL1
rs4346850	6:42011569	intronic	C/G	0,44	0,4	4,85x10 <sup>-6</sup>	<b>CCND3</b>
rs58943720	6:158486177	intronic	A/G	0,20	1,0	2,84x10 <sup>-6</sup>	<b>SYNJ2</b>
rs13239051	7:8464229	intergenic	A/G	0,08	1,9	1,30x10 <sup>-7</sup>	ICA1, NXPH1

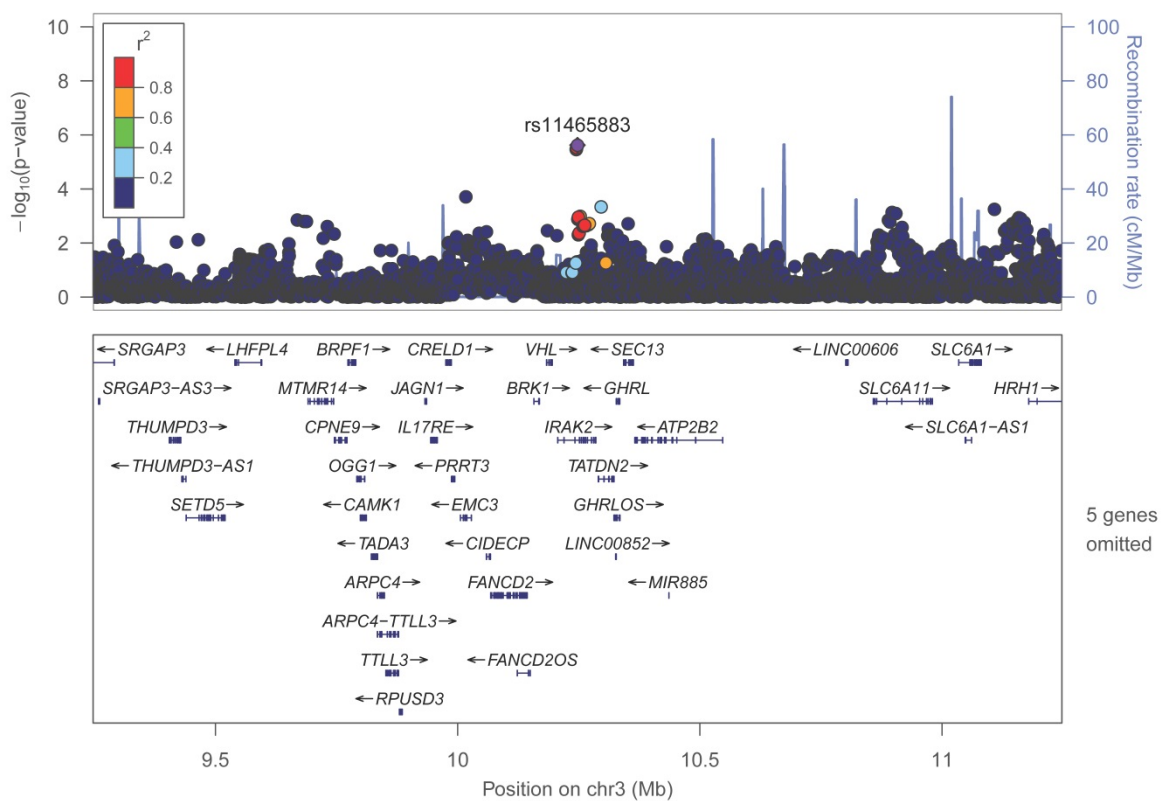
rs147971215	7:117607213	intergenic	G/C	0,04	3,6	3,12x10 <sup>-7</sup>	<i>CTTNBP2,</i> <i>LSM8</i>
chr7:124297775:I	7:124297775		TA/T	0,03	2,7	4,40x10 <sup>-6</sup>	<i>LOC101928211, GPR37</i>
rs79042120	7:130580396	intronic	C/T	0,06	3,7	1,54x10 <sup>-7</sup>	<b>LINC-PINT</b>
rs28446476	7:131224864	intronic, regulierende Region	T/C	0,12	2,5	2,47x10 <sup>-6</sup>	<b>PODXL</b>
rs6996445	8:29174061	intergenic	T/C	0,12	1,4	2,00x10 <sup>-6</sup>	<i>KIF13B,</i> <i>DUSP4</i>
rs10816638	9:110944033	intergenic	G/A	0,04	3,5	5,23x10 <sup>-7</sup>	<i>KLF4,</i> <i>ACTL7B</i>
rs608402	9:136779153	intronic	A/G	0,37	1,6	6,01x10 <sup>-6</sup>	<b>VAV2</b>
rs10833447	11:21075331	intronic	A/G	0,15	1,0	6,39x10 <sup>-6</sup>	<b>NELL1</b>
rs12286793	11:39954293	intergenic	C/A	0,05	2,4	7,69x10 <sup>-6</sup>	<i>C11orf74,</i> <i>LRRC4C</i>
rs17640325	11:56628517	intronic	T/C	0,09	1,7	8,35x10 <sup>-7</sup>	<b>LOC101927120</b>
chr11:68224411:D	11:68224411		G/GATTGTGCCAAT	0,12	2,1	2,74x10 <sup>-6</sup>	<i>LRP5,</i> <i>PPP6R3</i>
rs11062136	12:2273915	intronic	G/A	0,20	1,0	2,20x10 <sup>-6</sup>	<b>CACNA1C</b>
rs78665480	12:3573086	intronic	A/G	0,10	1,7	4,12x10 <sup>-6</sup>	<b>PRMT8</b>
rs12315064	12:22349248	3'-UTR,	C/G	0,12	1,4	8,48x10 <sup>-6</sup>	<b>ST8SIA1</b>
rs17739131	12:53197897	intergenic	T/C	0,07	2,7	6,21x10 <sup>-7</sup>	<i>KRT3,</i> <i>KRT4</i>
rs75118615	12:71437213	intergenic	T/C	0,06	3,4	2,81x10 <sup>-7</sup>	<i>PTPRR,</i> <i>TSPAN8</i>
rs79522035	12:72956782	synonymous codon	T/C	0,04	3,9	6,70x10 <sup>-8</sup>	<b>TRHDE</b>
rs7968966	12:129187152	intronic	T/C	0,19	0,9	3,19x10 <sup>-6</sup>	<b>TMEM132C</b>
rs11620467	13:30576328	intergenic	C/T	0,06	2,4	9,77x10 <sup>-7</sup>	<i>LINC00544,</i> <i>KATNAL1</i>
rs77709038	13:47616928	intergenic	G/A	0,07	1,6	7,45x10 <sup>-6</sup>	<i>HTR2A,</i> <i>SUCLA2</i>
rs7999285	13:68181878	intergenic	T/C	0,08	-0,5	9,63x10 <sup>-7</sup>	<i>PCDH9,</i> <i>LINC00550</i>
rs73550287	13:78973071	intronic	T/C	0,06	2,0	5,32x10 <sup>-6</sup>	<b>RNF219-AS1</b>
rs76283493	15:99497565	intronic, regulierende Region	T/C	0,03	3,0	6,81x10 <sup>-7</sup>	<b>IGF1R</b>
rs11859658	16:7682200	intronic	C/T	0,39	0,5	3,51x10 <sup>-7</sup>	<b>RBFOX1</b>

rs9899761	17:30752676	intergenic	G/T	0,46	0,4	2,00x10 <sup>-6</sup>	<i>ZNF207,</i> <i>PSMD11</i>
chr17:65043110:I	17:65043110		CT/C	0,13	1,7	6,64x10 <sup>-8</sup>	<b>CACNG1</b>
rs56404859	18:14686618	intergenic	T/C	0,08	2,3	3,17x10 <sup>-6</sup>	<i>POTEC,</i> <i>ANKRD30B</i>
rs398056	19:11508644	intronic	C/T	0,08	1,9	7,23x10 <sup>-6</sup>	<b>RGL3</b>
rs73049472	19:45522210	intronic	T/C	0,10	3,0	4,93x10 <sup>-6</sup>	<b>RELB</b>
rs4402826	20:46336049	intronic	C/T	0,11	-0,4	9,77x10 <sup>-6</sup>	<b>SULF2</b>
rs138132121	21:43926777	intronic	A/G	0,05	3,3	3,0x10 <sup>-8</sup>	<b>SLC37A1</b>

<sup>1</sup>nach GRCh37(hg19) <sup>2</sup>fettgedruckt: seltenes Allel <sup>3</sup>MAF: „minor allele frequency“ <sup>4</sup>Regressionskoeffizient <sup>5</sup>fettgedruckt: Variante befindet sich innerhalb des Gens

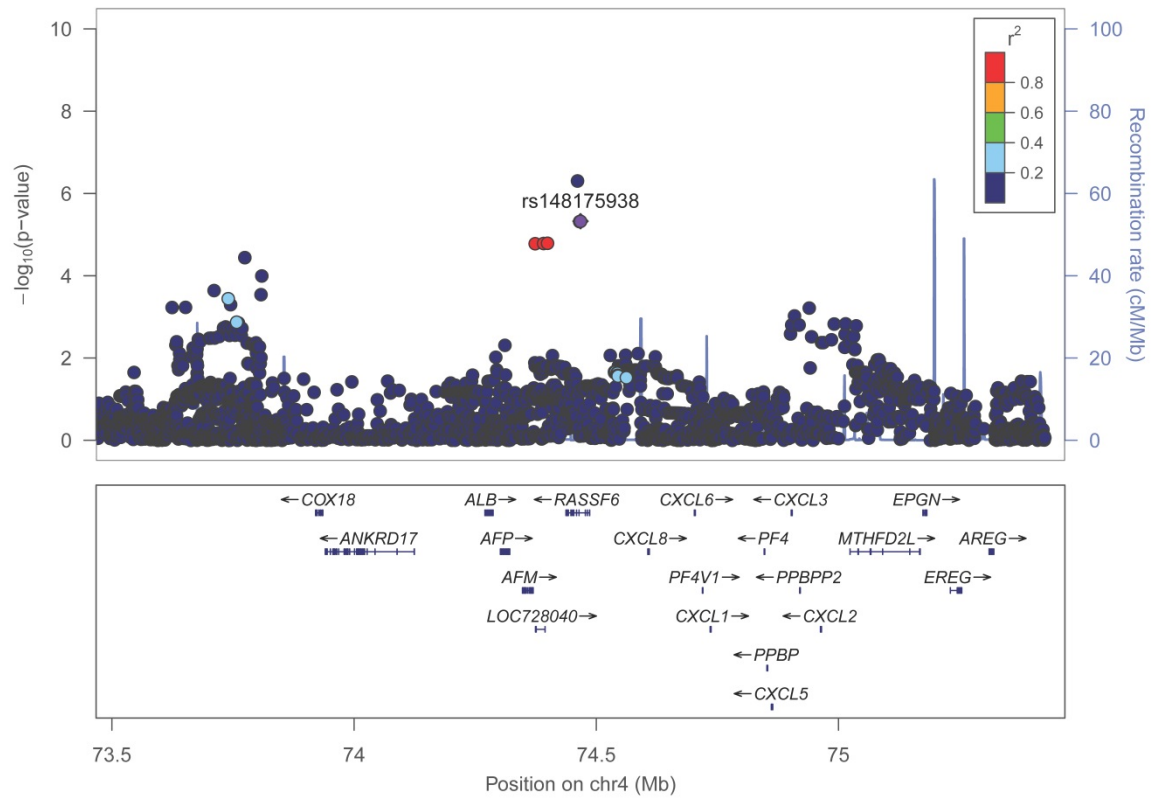


Anhang E7: Locuszoom-Plot für rs72706621 in Chromosom 1 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell

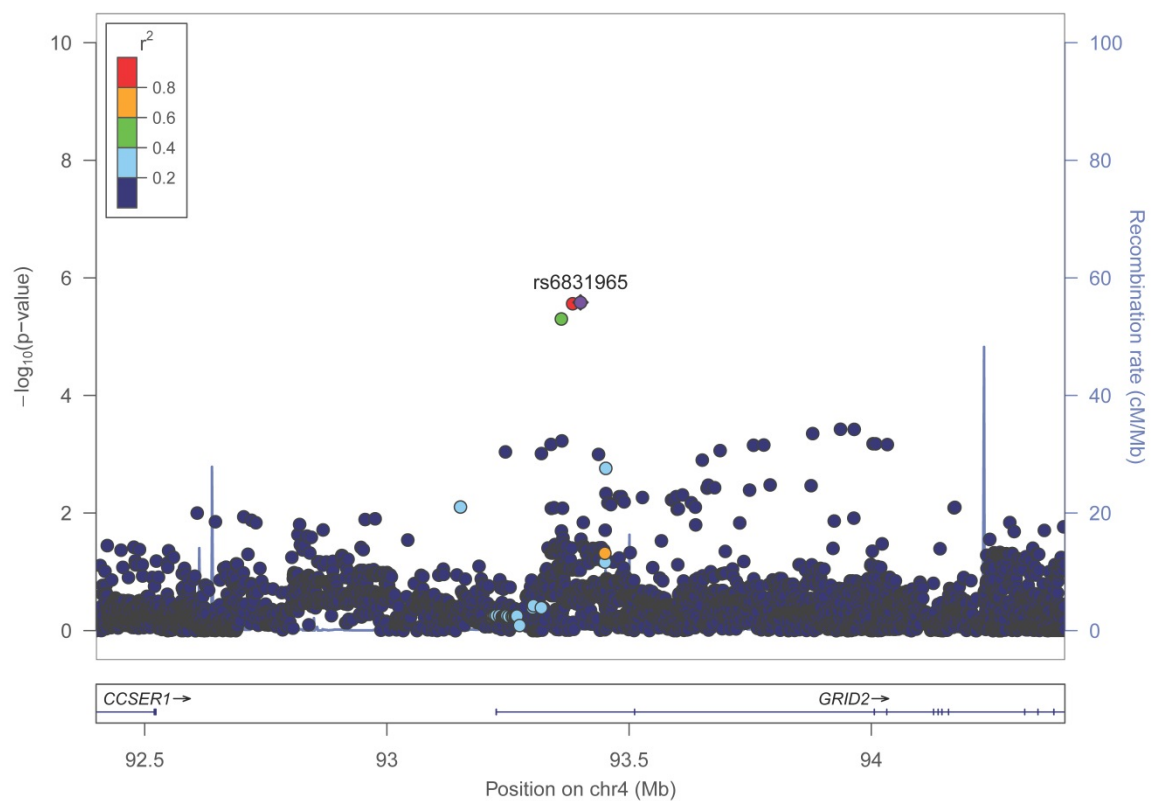


Anhang E8: Locuszoom-Plot für rs11465883 in Chromosom 3 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell

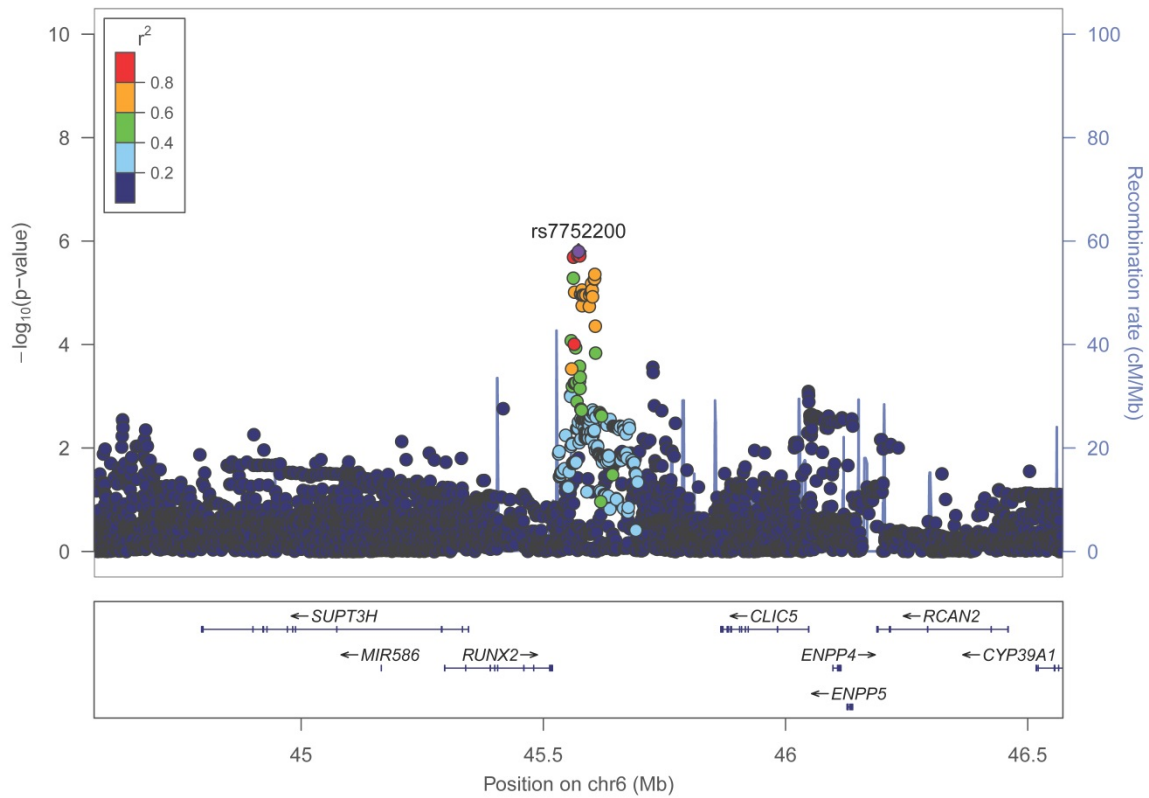




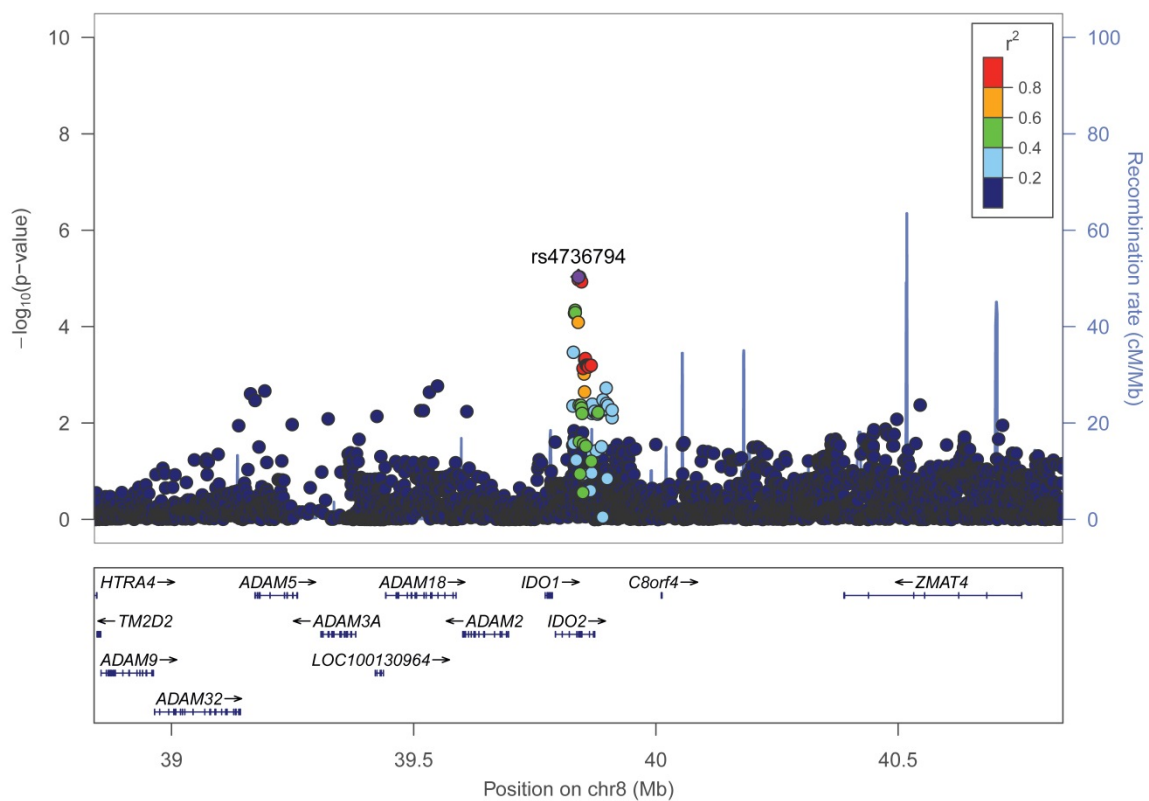
**Anhang E9: Locuszoom-Plot für rs148175938 in Chromosom 4 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell**



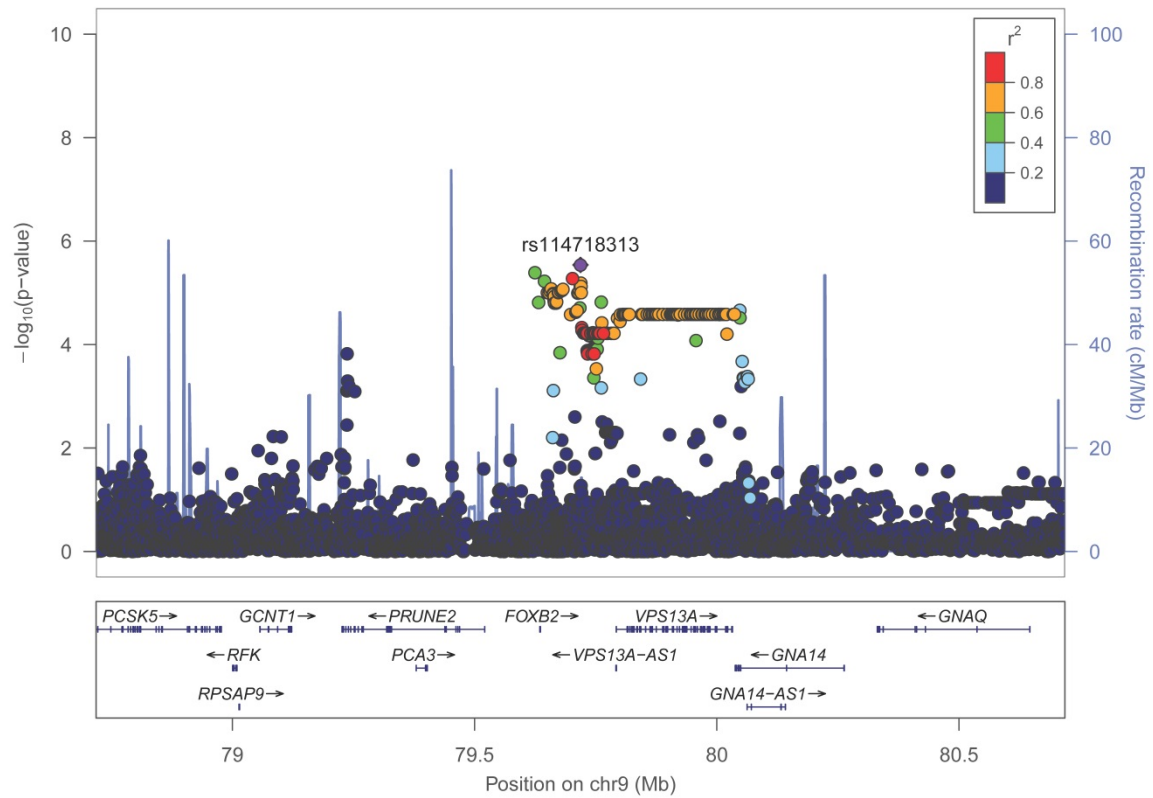
**Anhang E10: Locuszoom-Plot für rs6831965 in Chromosom 4 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell**



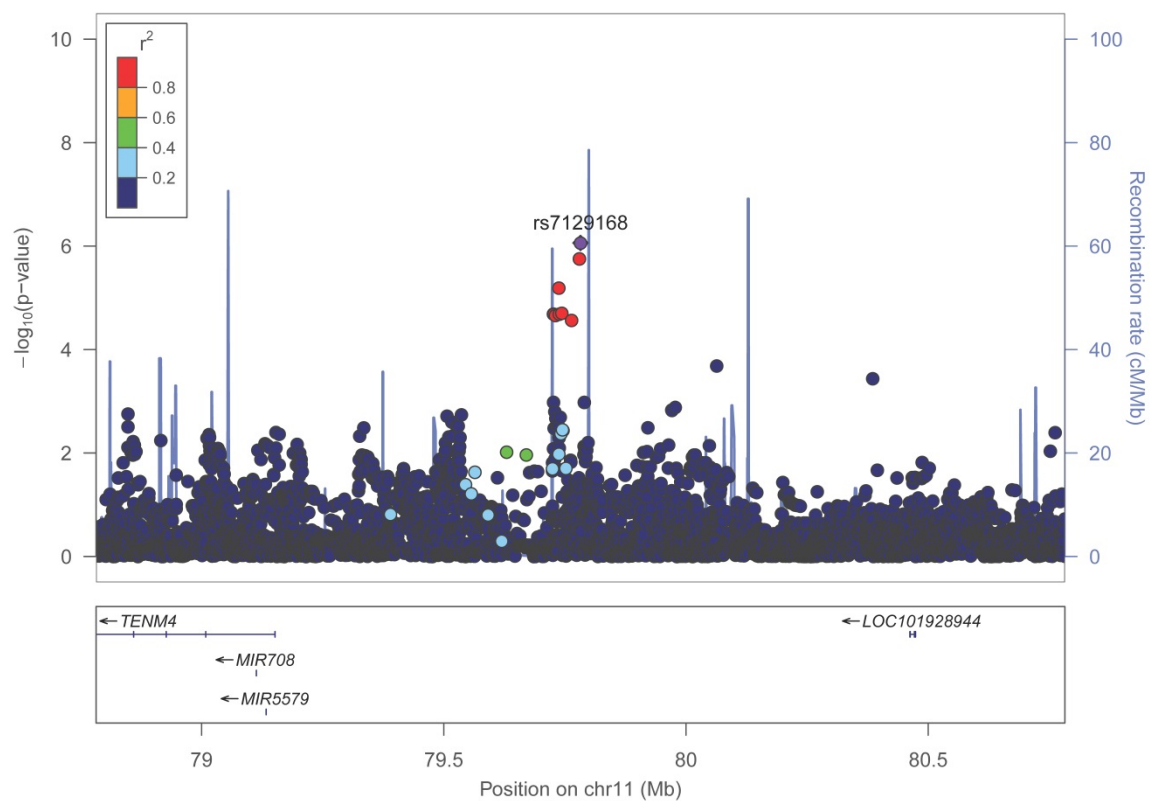
Anhang E11: Locuszoom-Plot für rs7752200 in Chromosom 6 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell



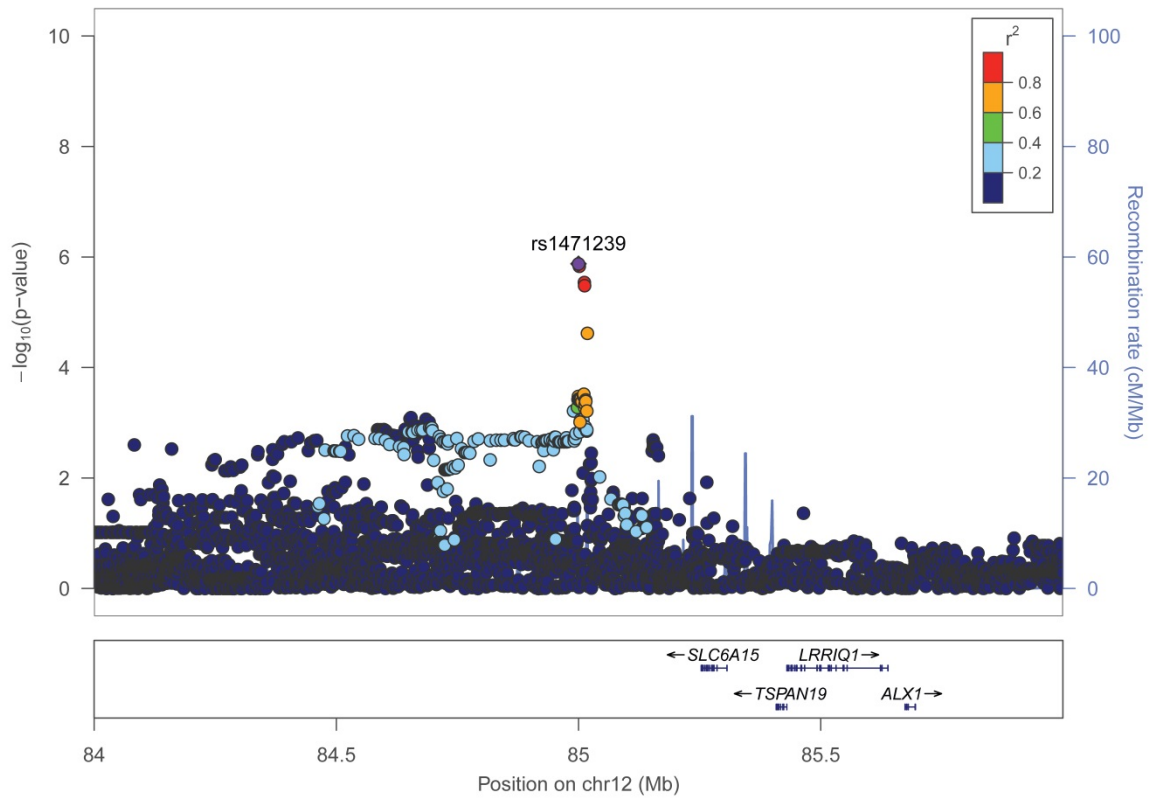
Anhang E12: Locuszoom-Plot für rs4736794 in Chromosom 8 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell



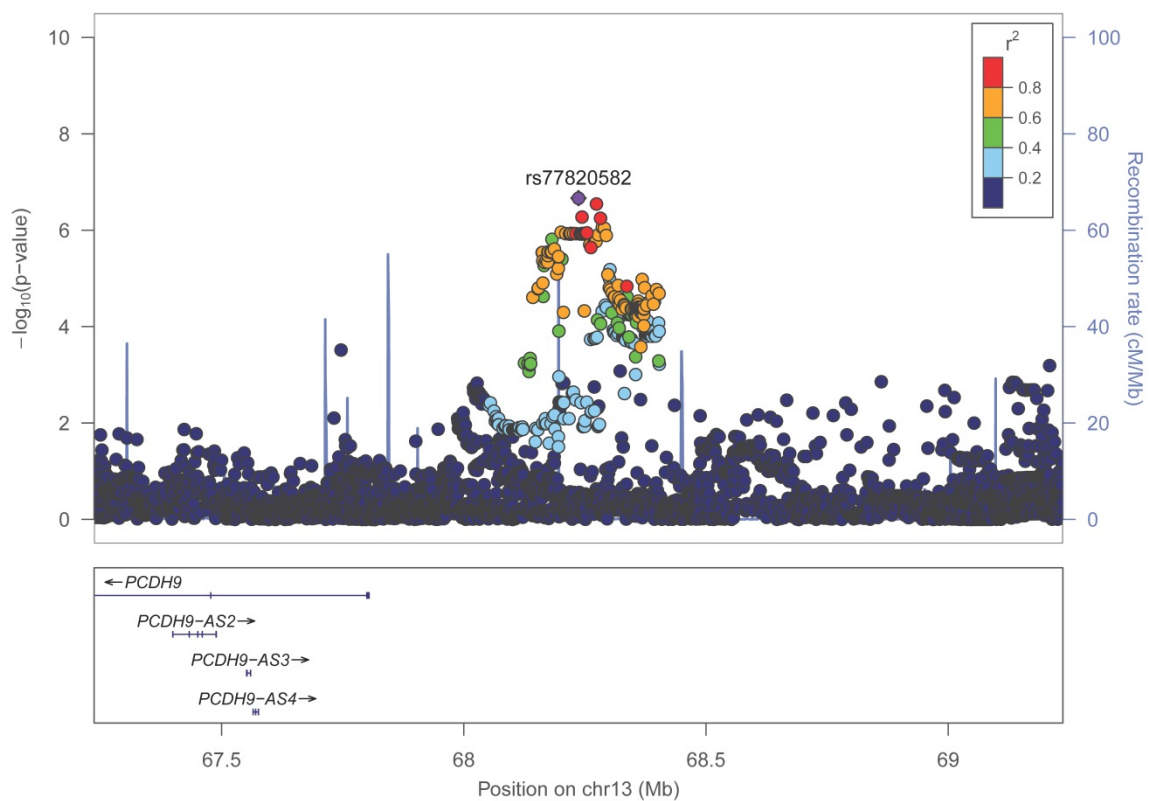
Anhang E13: Locuszoom-Plot für rs114718313 in Chromosom 9 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell



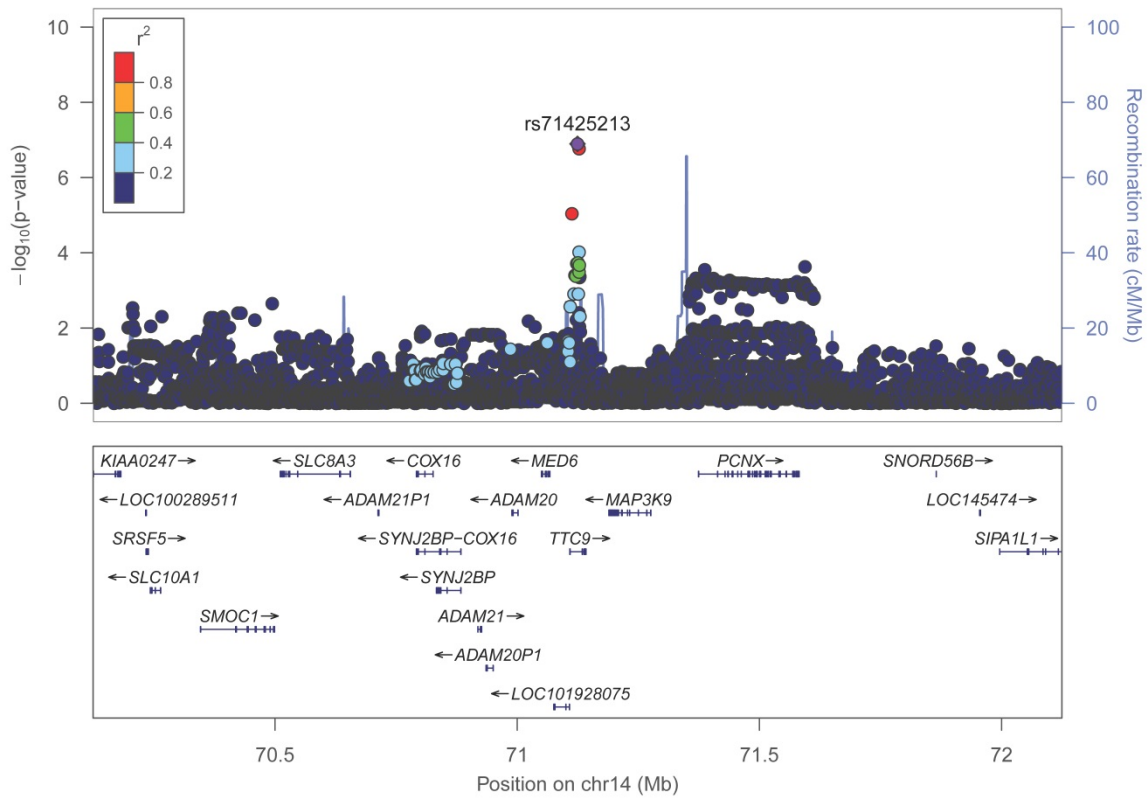
Anhang E14: Locuszoom-Plot für rs7129168 in Chromosom 11 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell



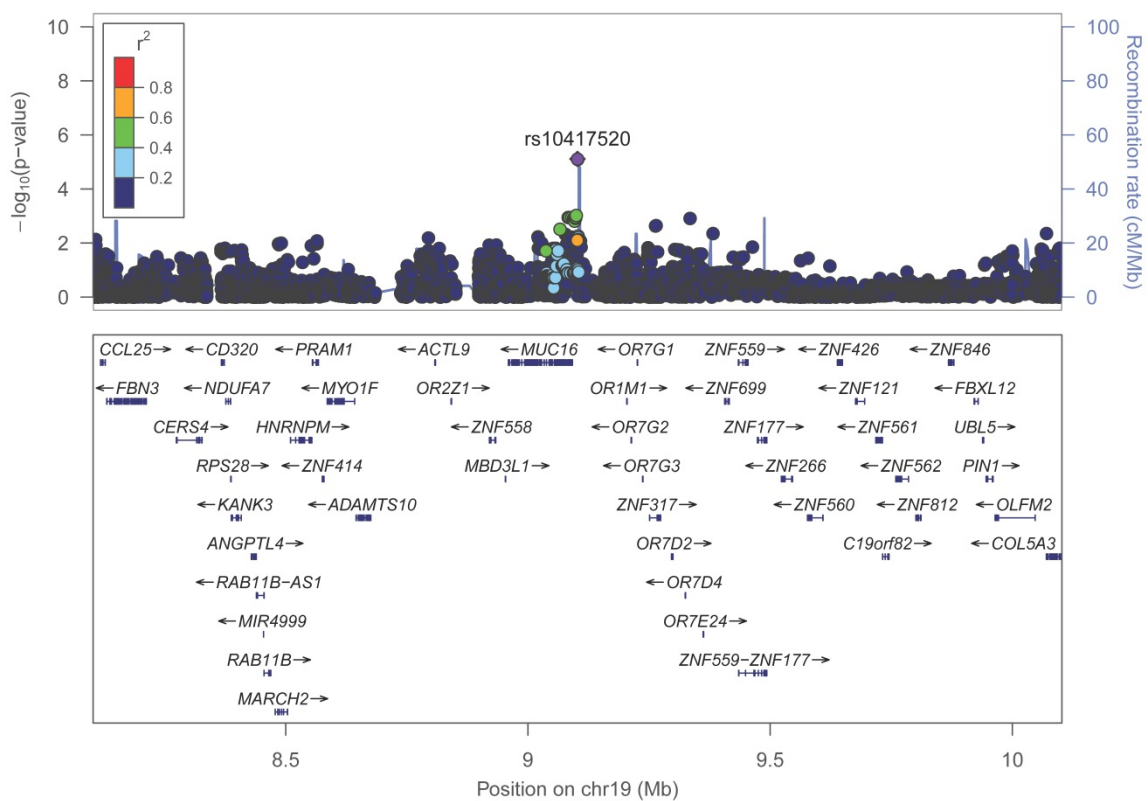
Anhang E15: Locuszoom-Plot für rs1471239 in Chromosom 12 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell



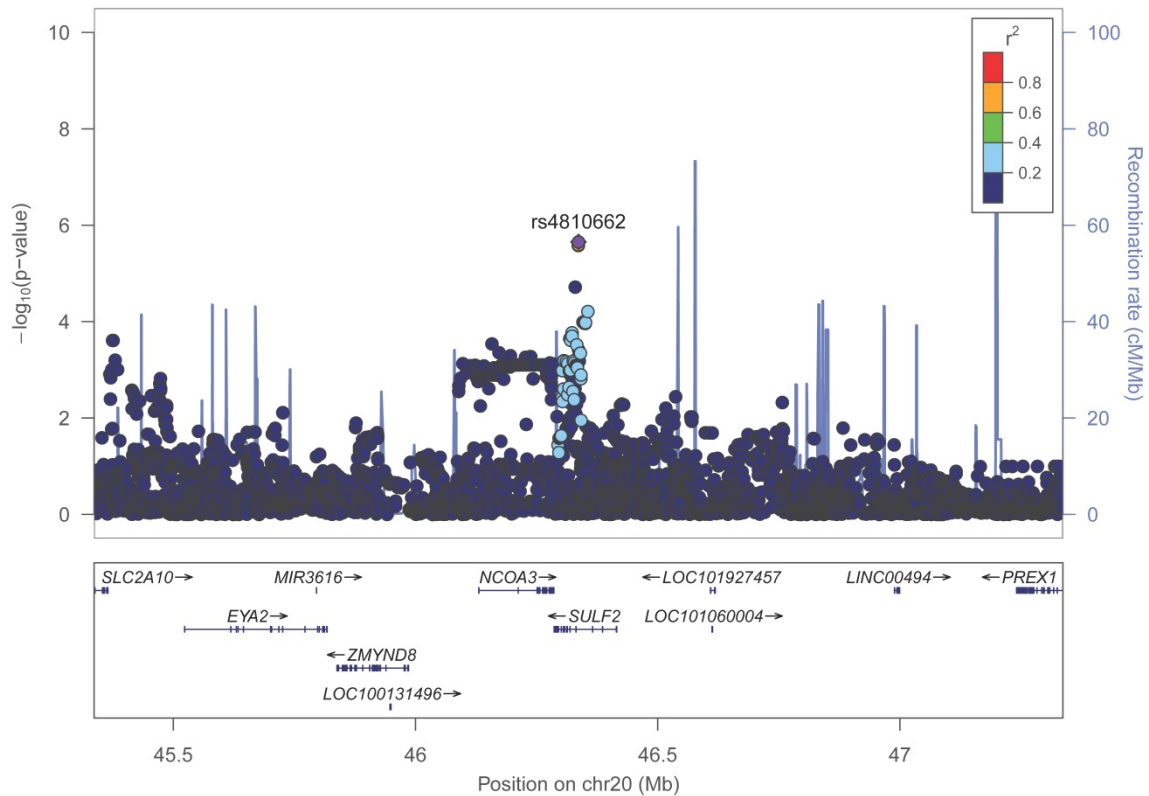
Anhang E16: Locuszoom-Plot für rs77820582 in Chromosom 13 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell



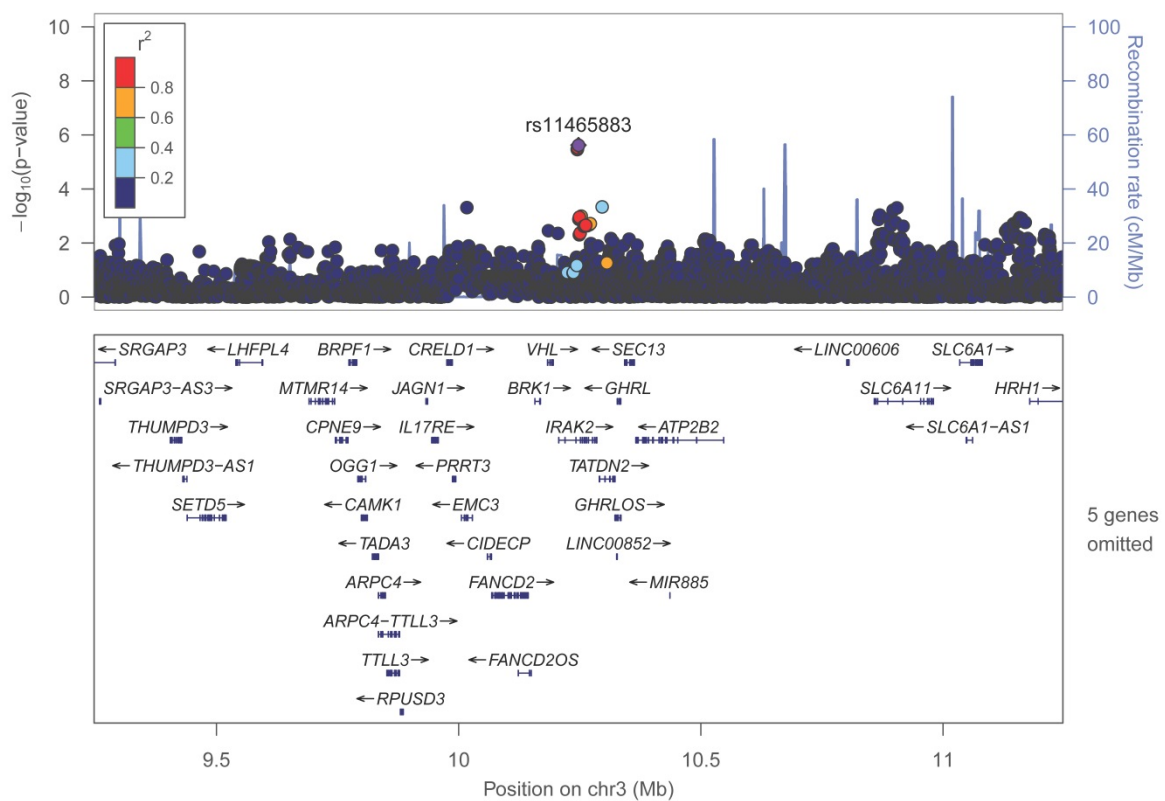
Anhang E17: Locuszoom-Plot für rs71425213 in Chromosom 14 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell



Anhang E18: Locuszoom-Plot für rs10417520 in Chromosom 19 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell

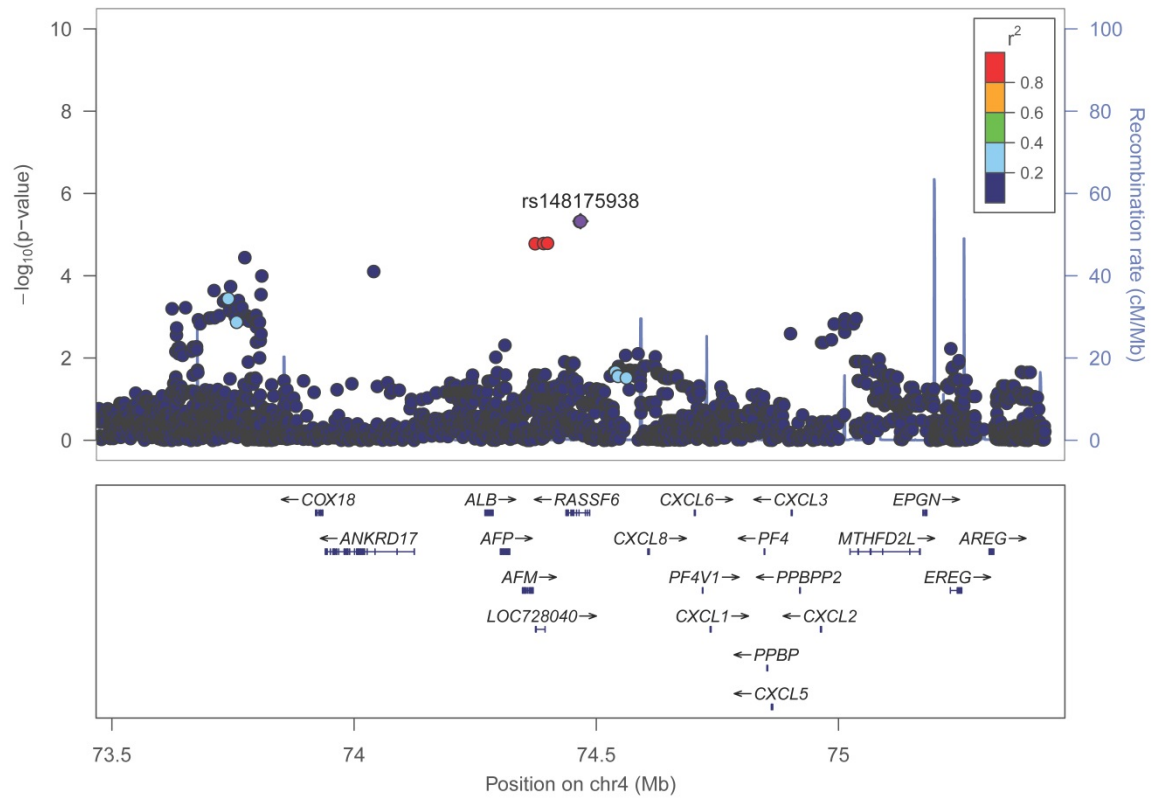


Anhang E19: Locuszoom-Plot für rs4810662 in Chromosom 20 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im additiven Modell

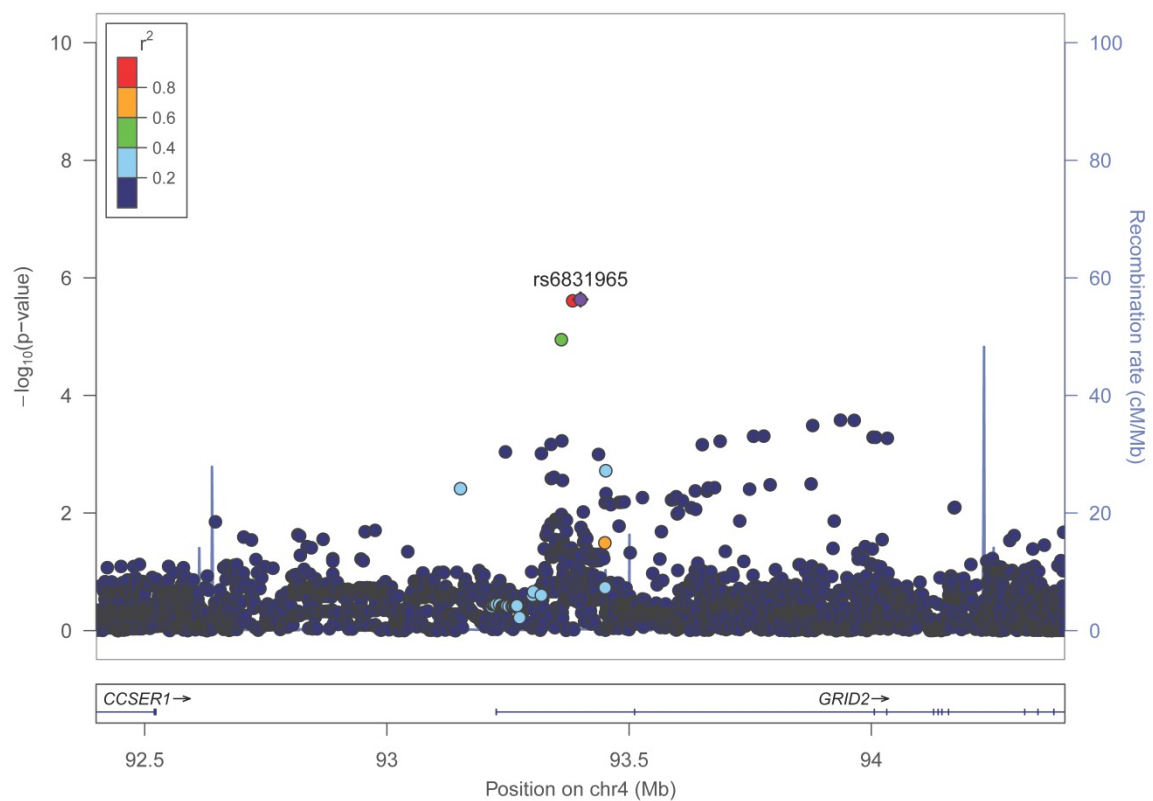


Anhang E20: Locuszoom-Plot für rs11465883 in Chromosom 3 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell

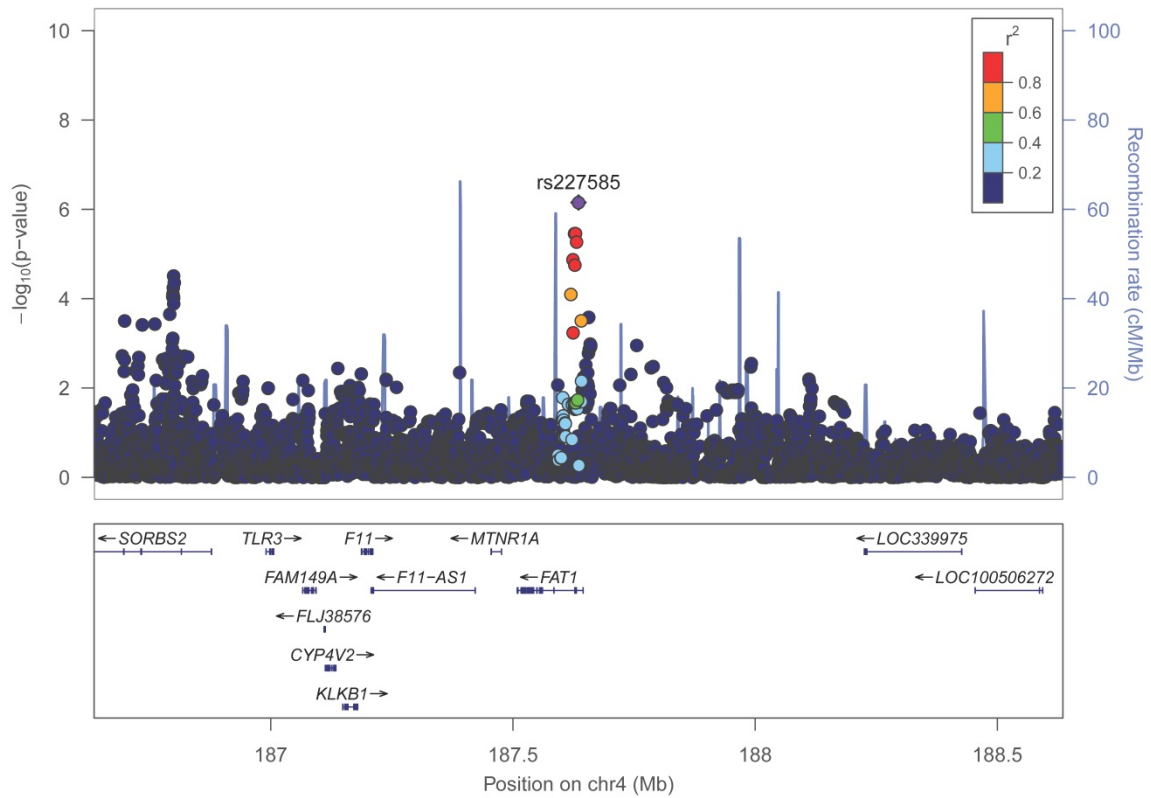




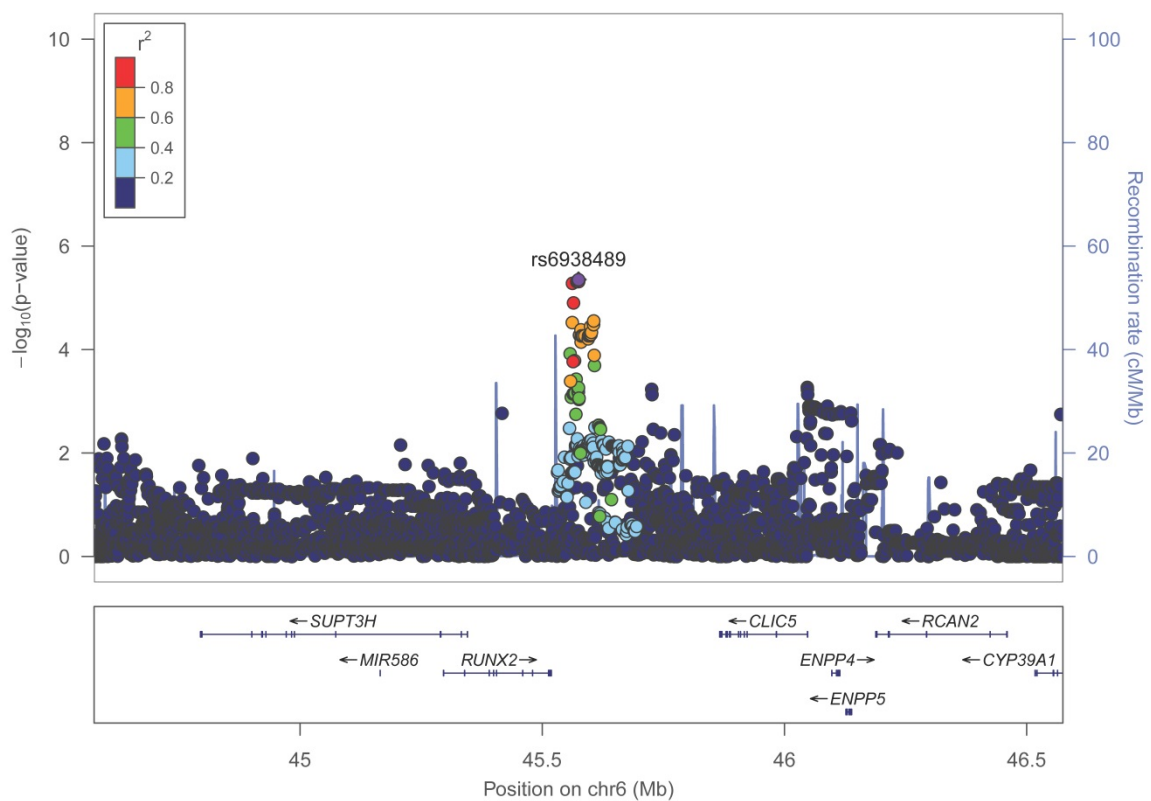
Anhang E21: Locuszoom-Plot für rs148175938 in Chromosom 4 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



Anhang E22: Locuszoom-Plot für rs6831965 in Chromosom 4 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell

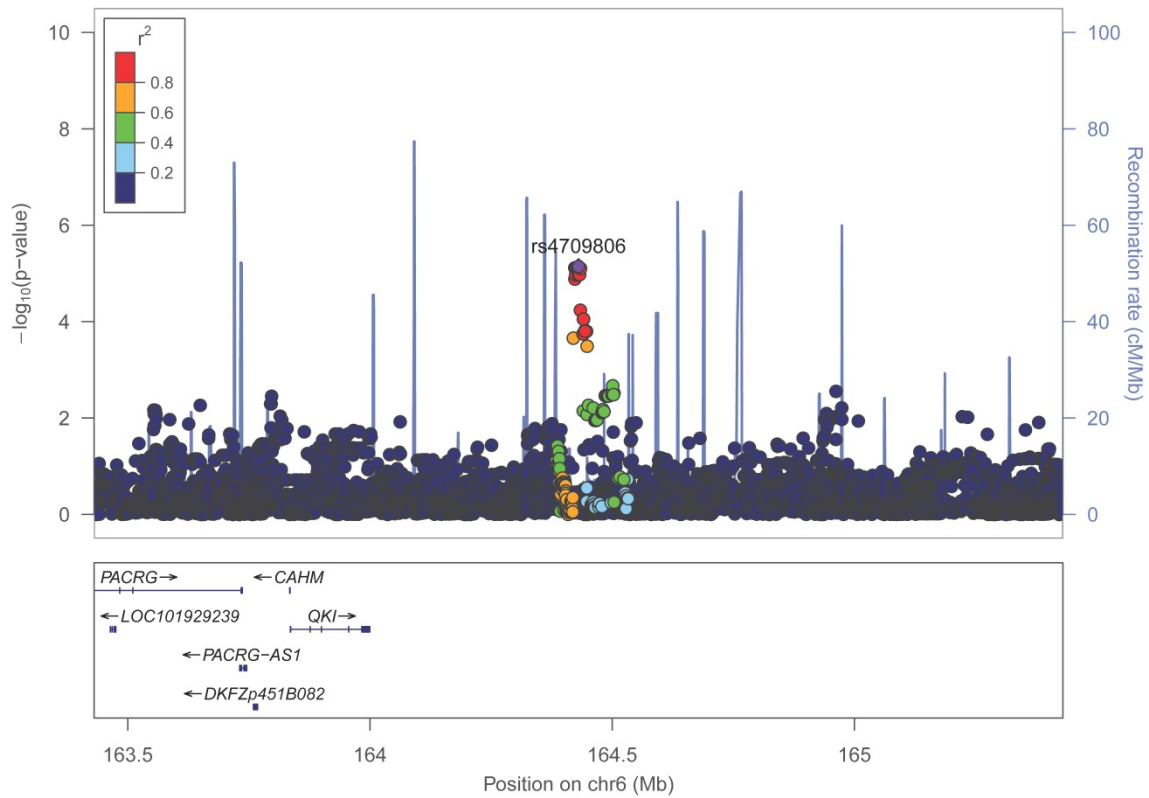


Anhang E23: Locuszoom-Plot für rs227585 in Chromosom 4 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell

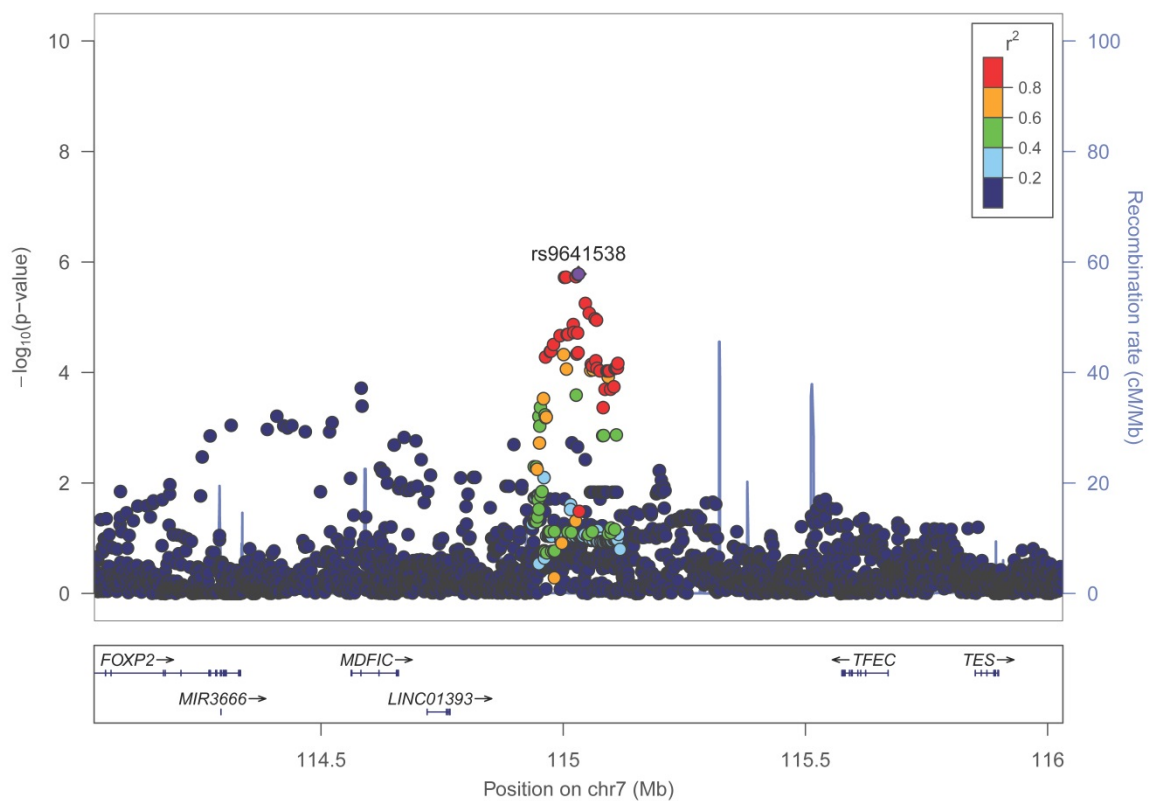


Anhang E24: Locuszoom-Plot für rs6938489 in Chromosom 6 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell

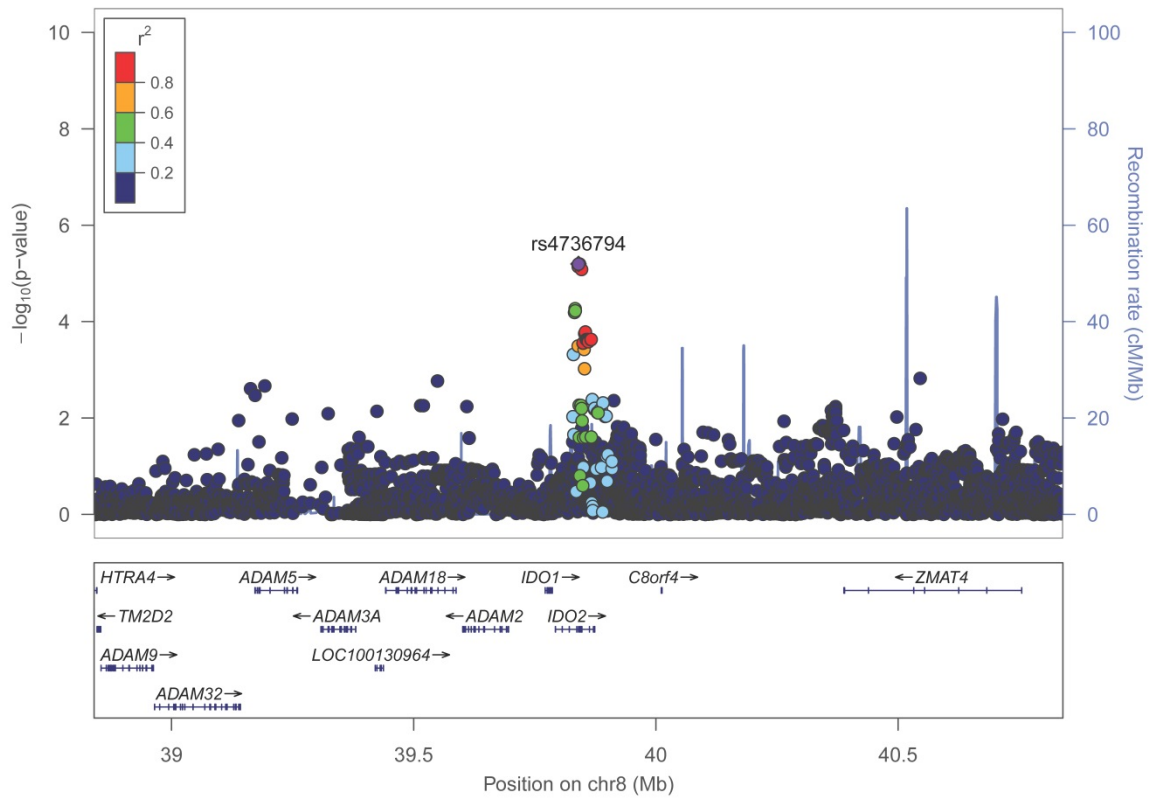




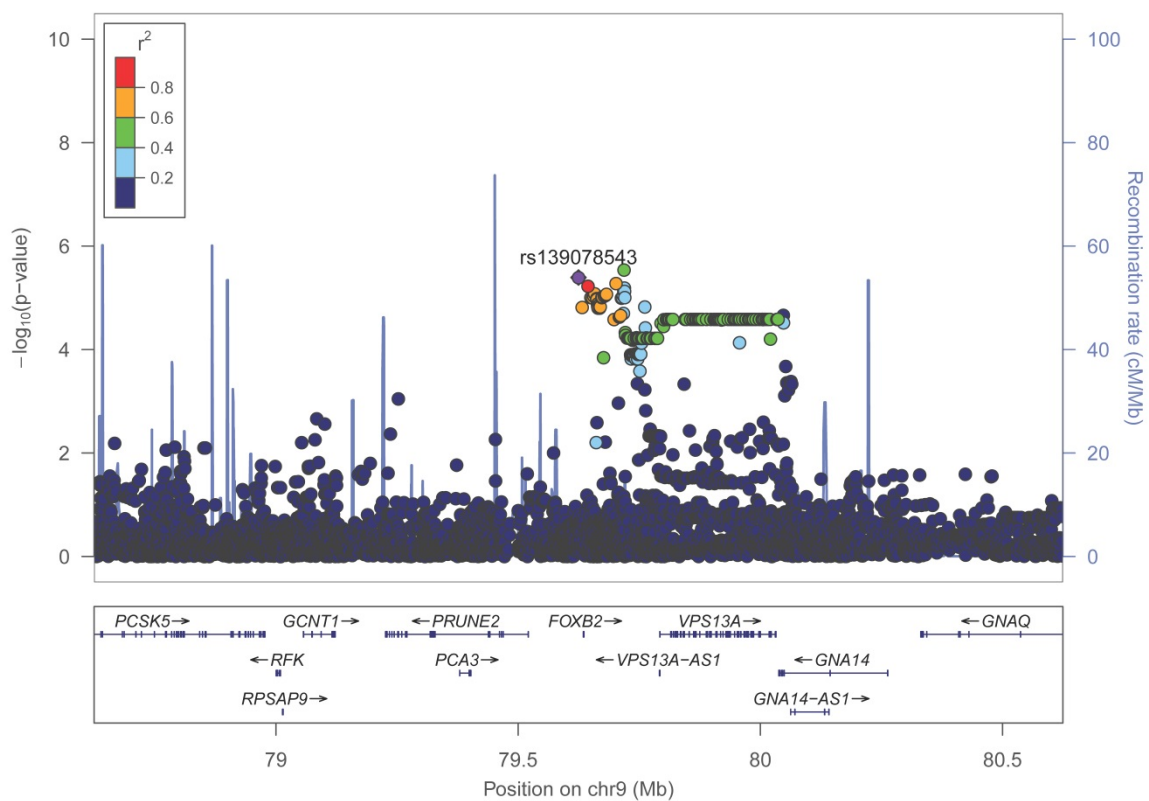
Anhang E25: Locuszoom-Plot für rs4709806 in Chromosom 6 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



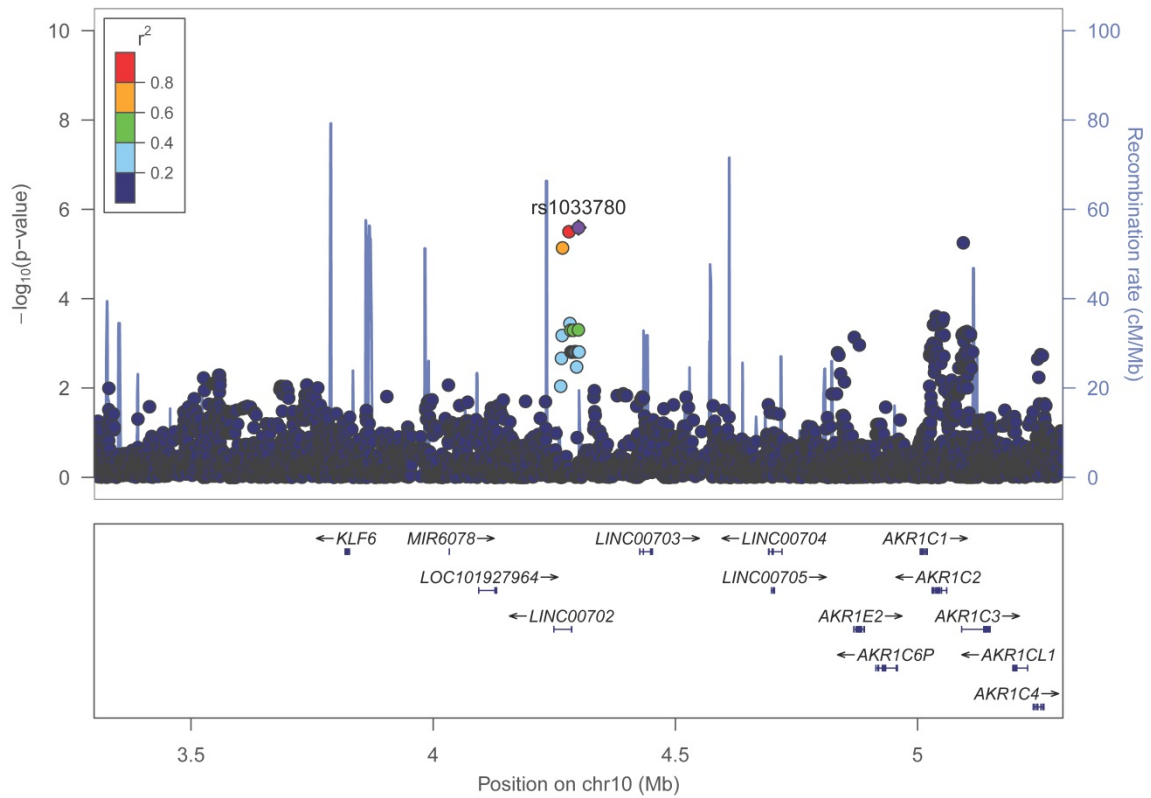
Anhang E26: Locuszoom-Plot für rs9641538 in Chromosom 7 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



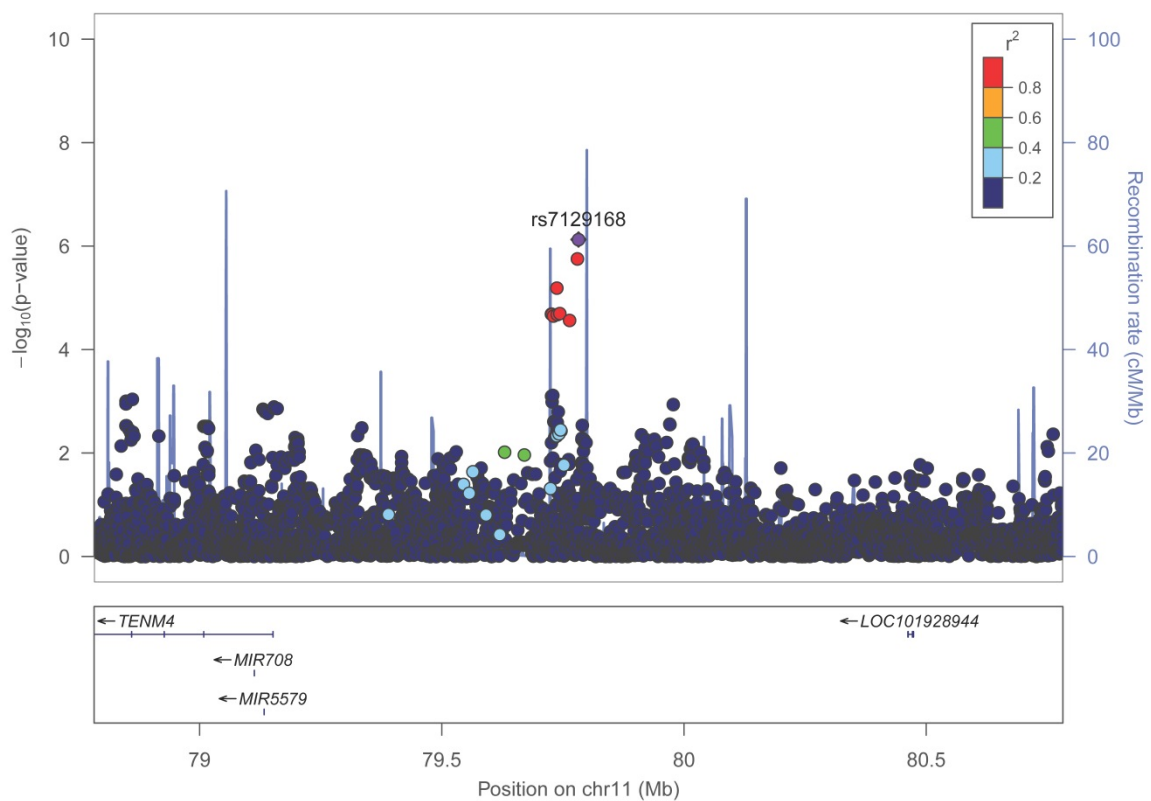
Anhang E27: Locuszoom-Plot für rs4736794 in Chromosom 8 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



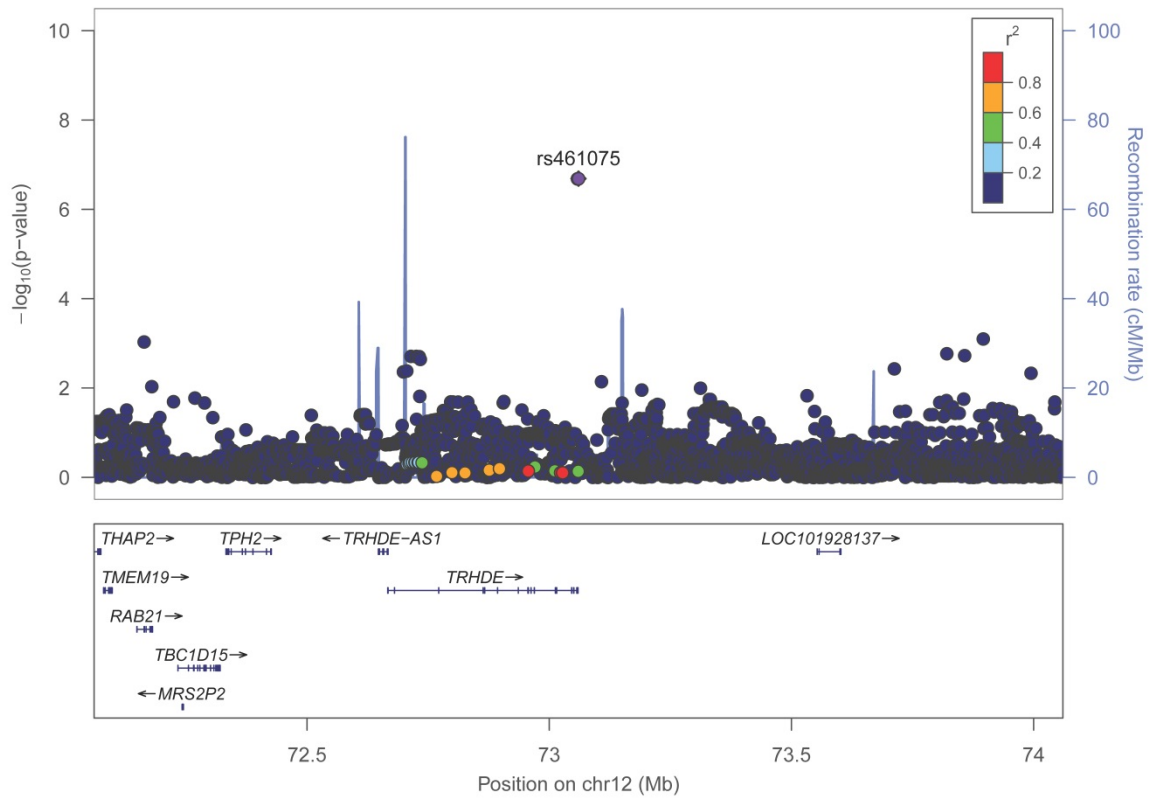
Anhang E28: Locuszoom-Plot für rs139078543 in Chromosom 9 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



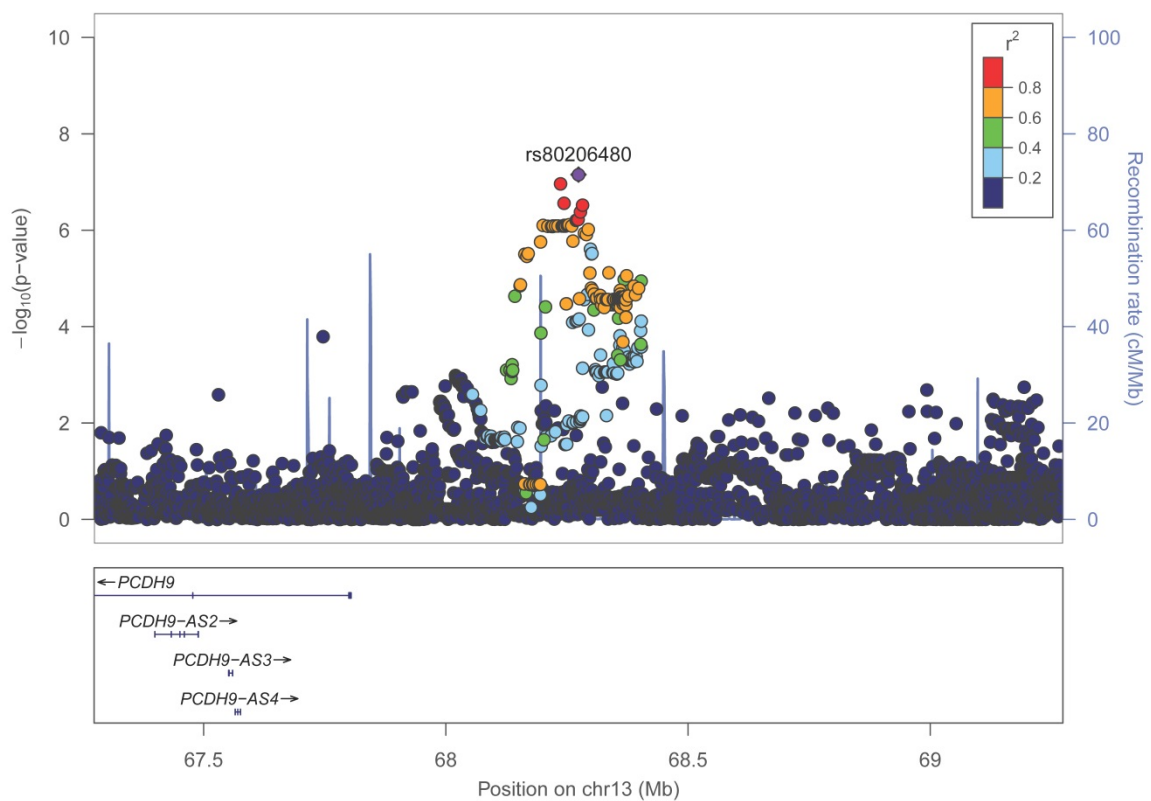
Anhang E29: Locuszoom-Plot für rs1033780 in Chromosom 10 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



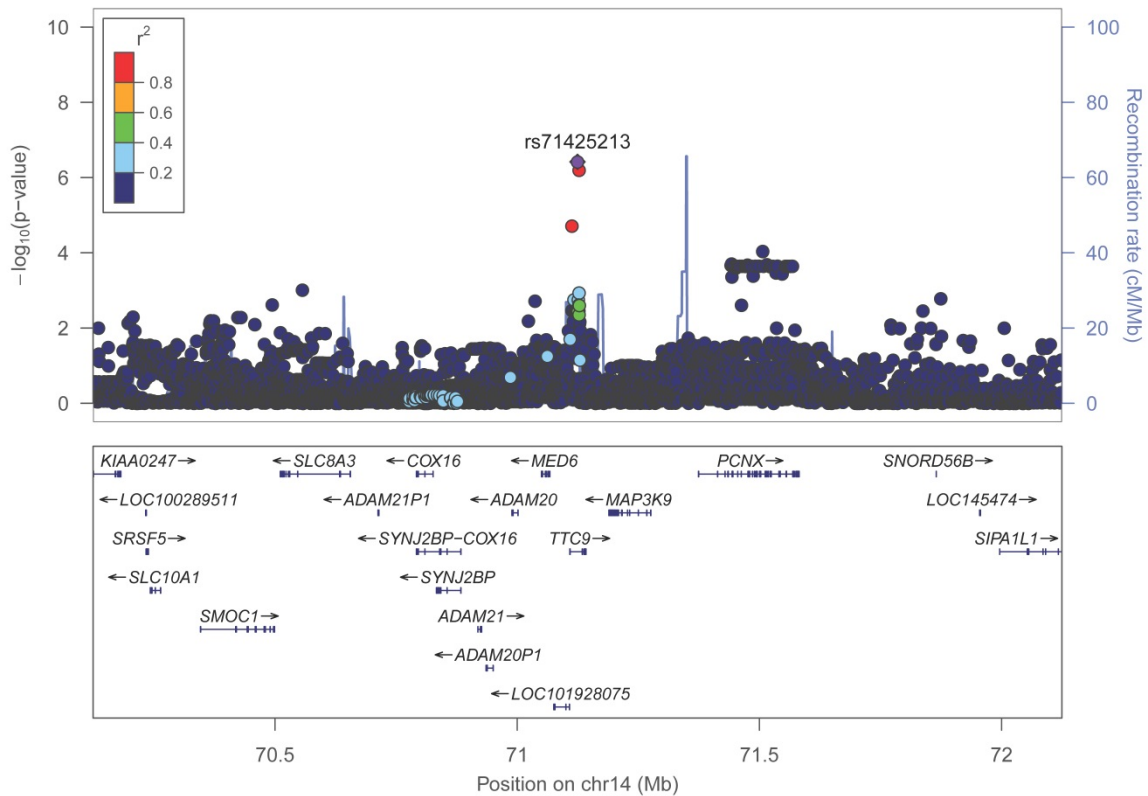
Anhang E30: Locuszoom-Plot für rs7129168 in Chromosom 11 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



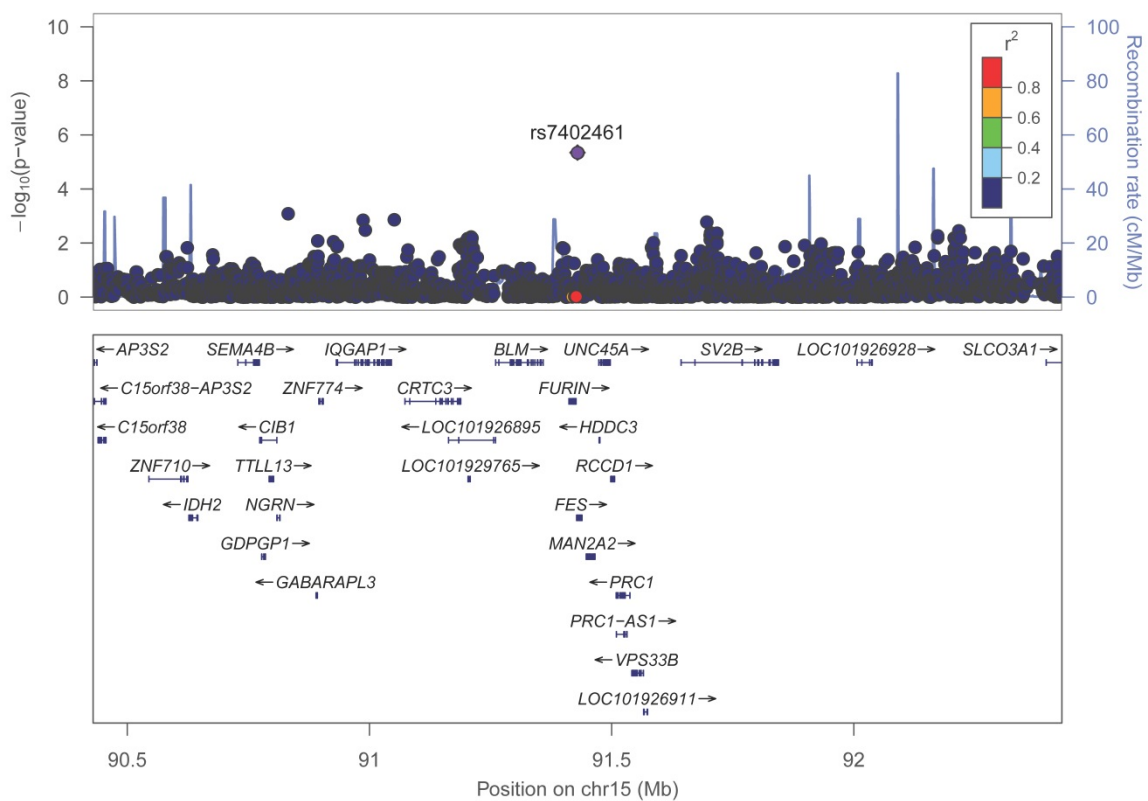
Anhang E31: Locuszoom-Plot für rs461075 in Chromosom 12 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



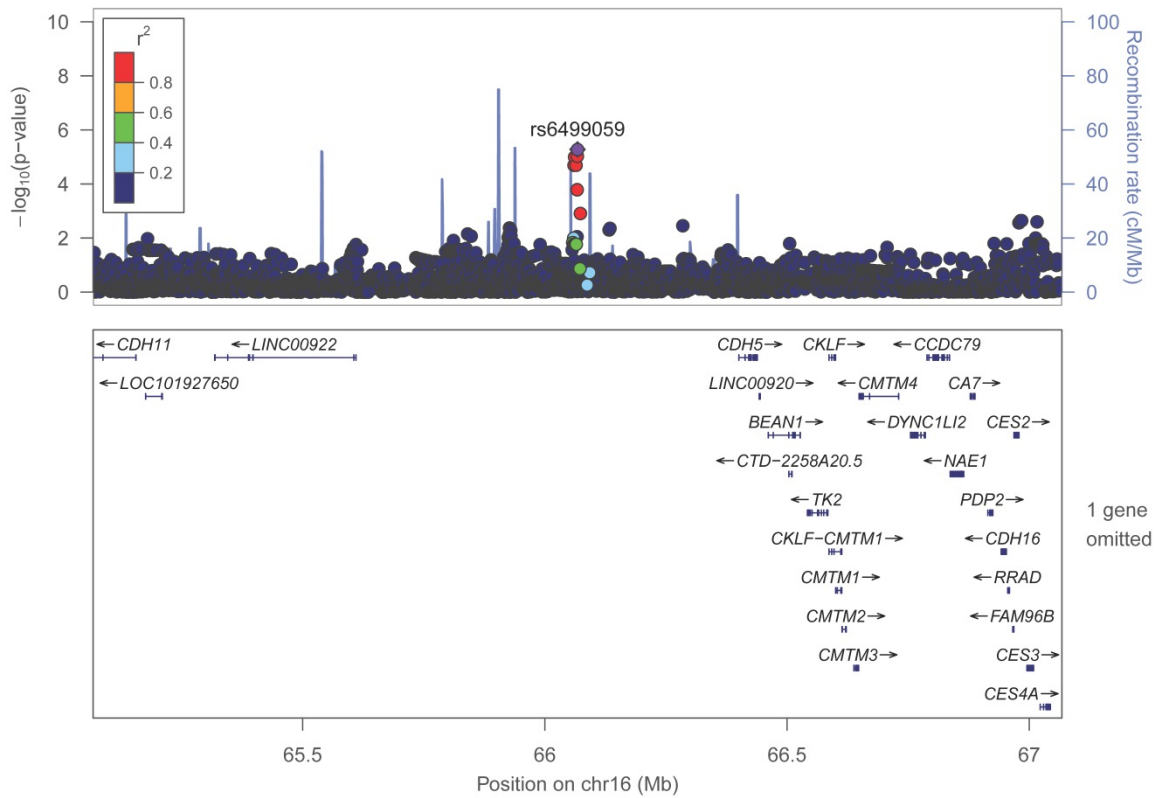
Anhang E32: Locuszoom-Plot für rs8020640 in Chromosom 13 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



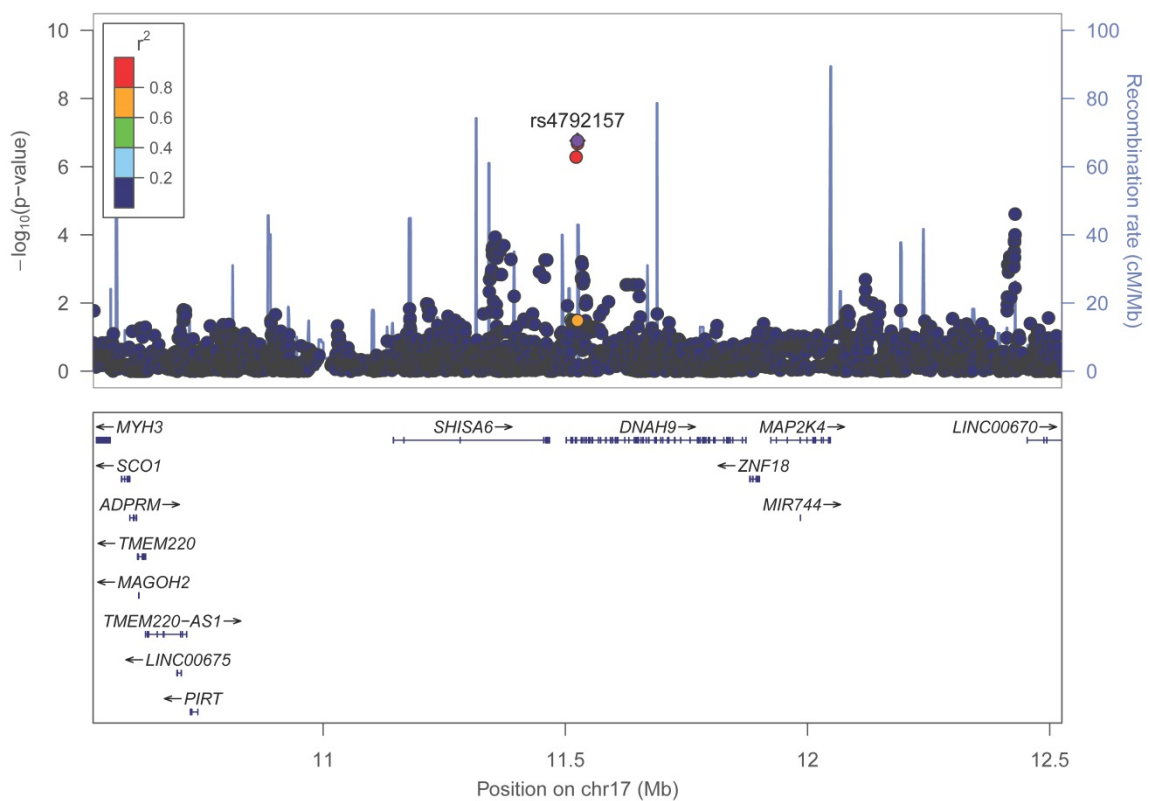
Anhang E33: Locuszoom-Plot für rs71425213 in Chromosom 14 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



Anhang E34: Locuszoom-Plot für rs7402461 in Chromosom 15 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell

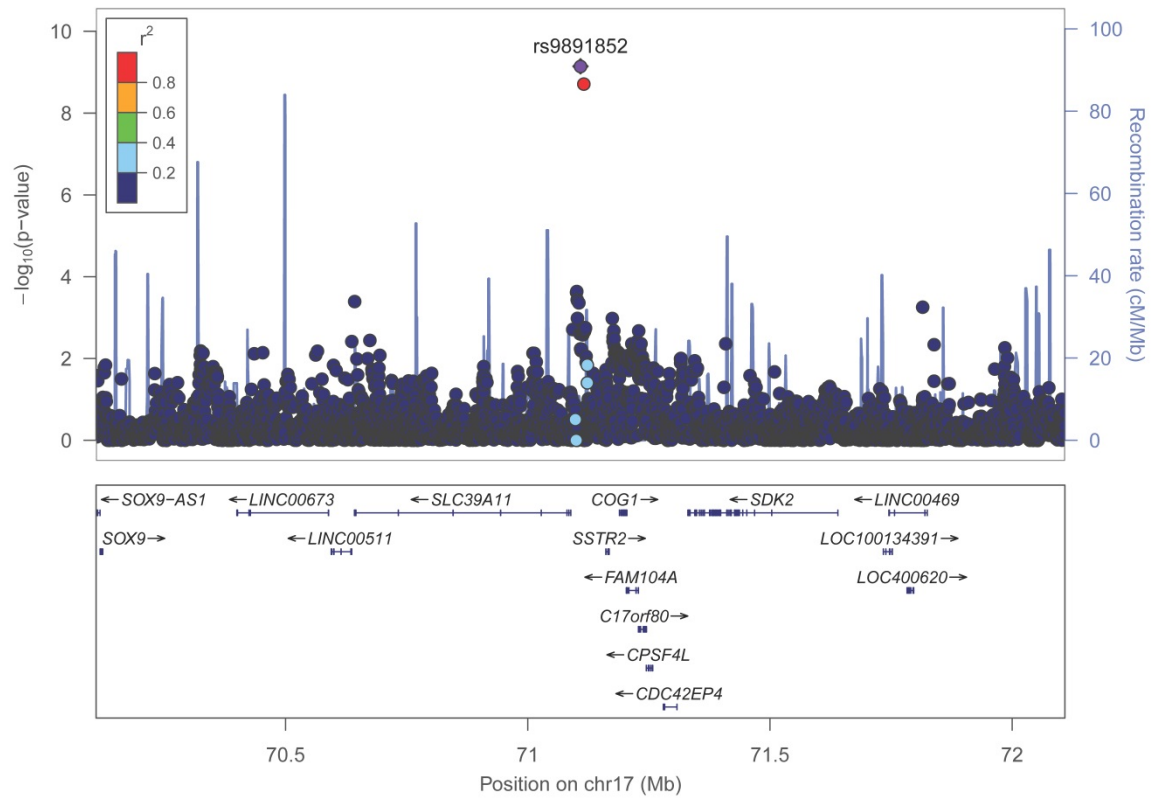


Anhang E35: Locuszoom-Plot für rs6499059 in Chromosom 16 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell

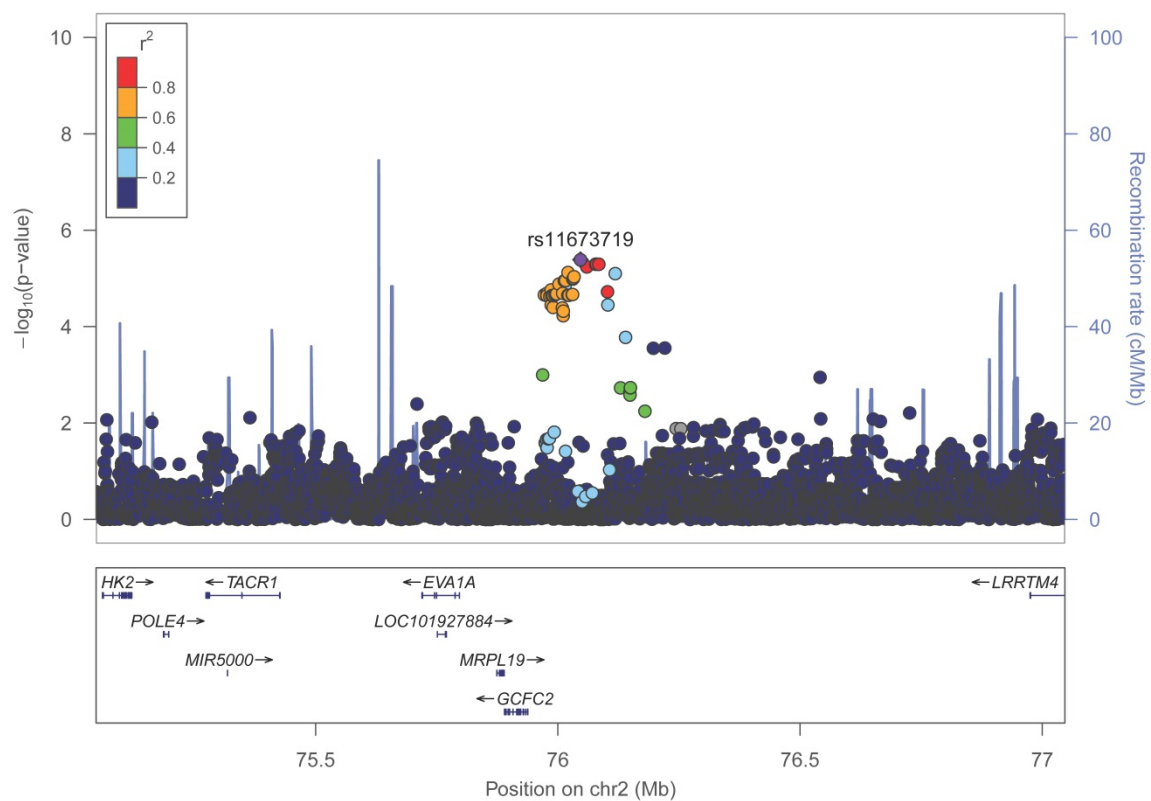


Anhang E36: Locuszoom-Plot für rs4792157 in Chromosom 17 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell

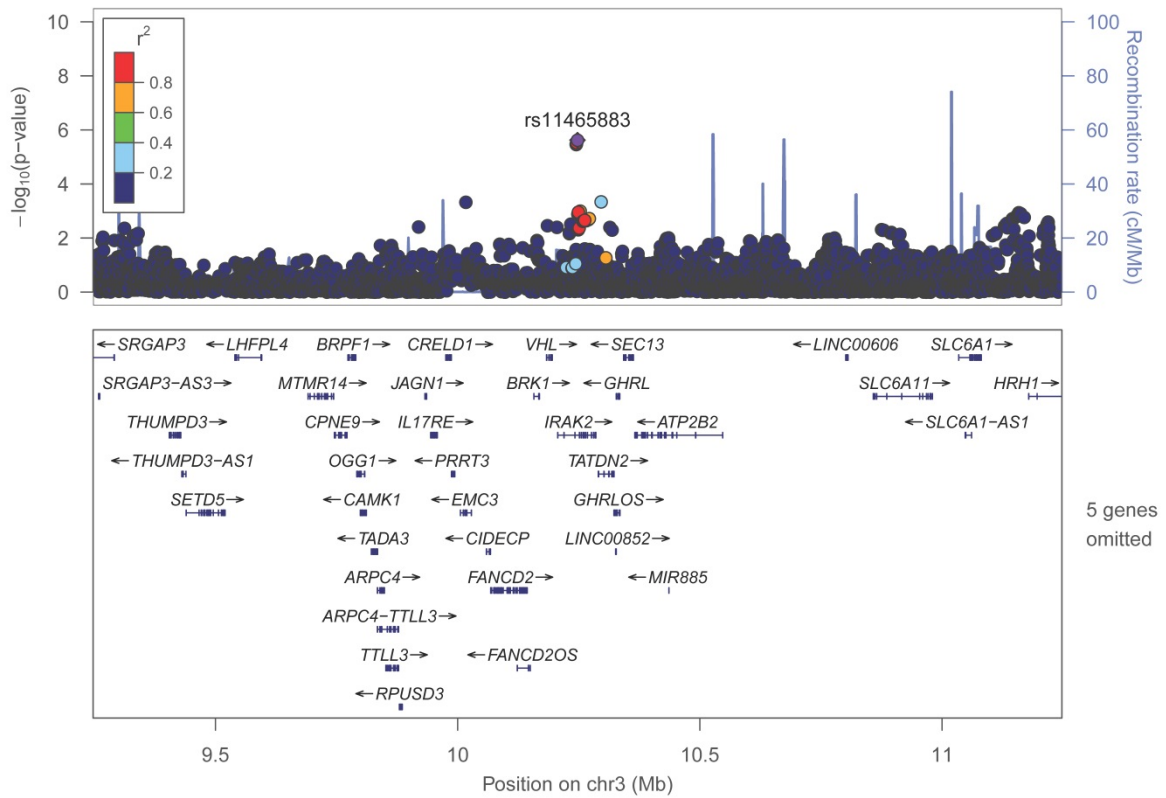




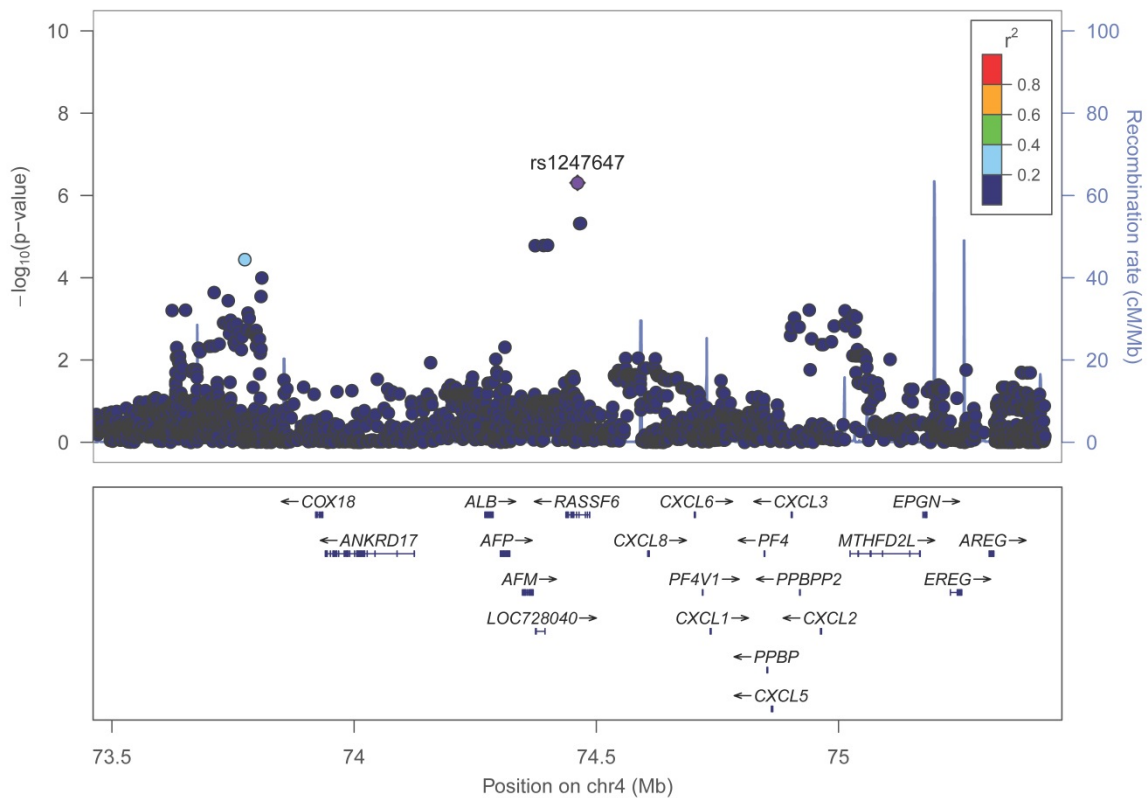
Anhang E37: Locuszoom-Plot für rs9891852 in Chromosom 17 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im dominanten Modell



Anhang E38: Locuszoom-Plot für rs11673719 in Chromosom 2 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell

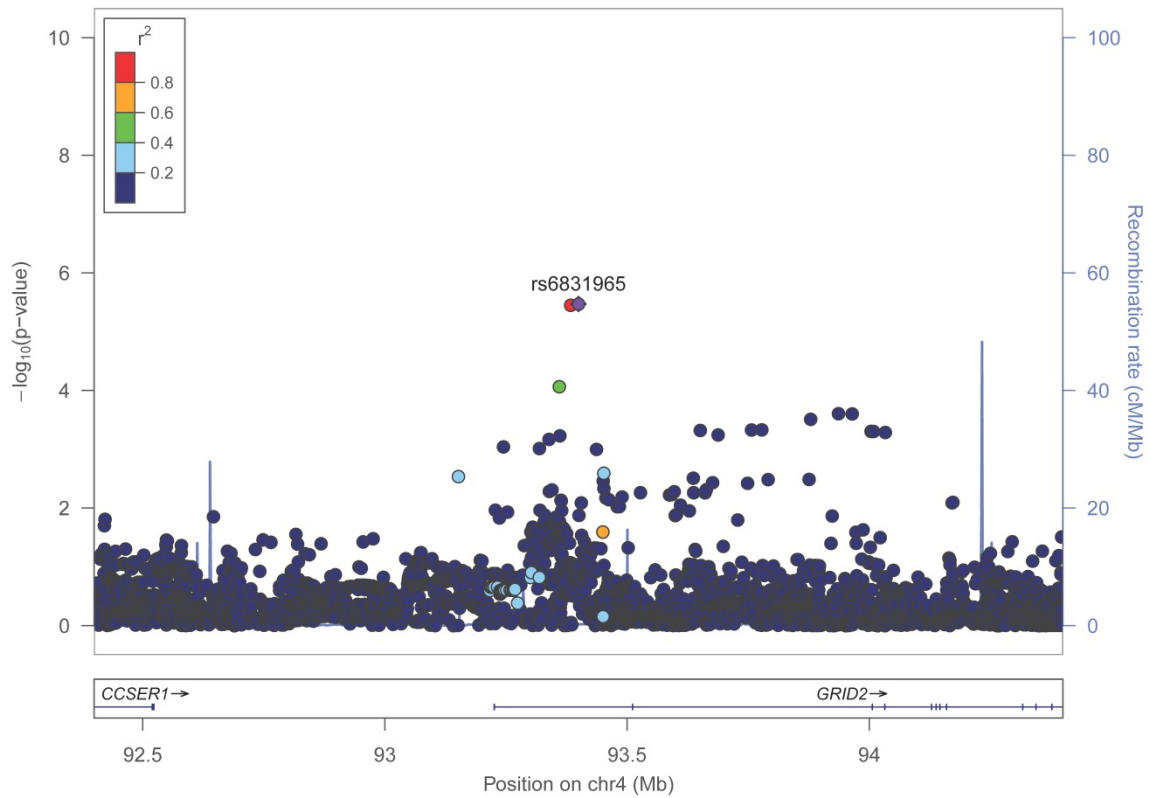


Anhang E39: Locuszoom-Plot für rs11465883 in Chromosom 3 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell

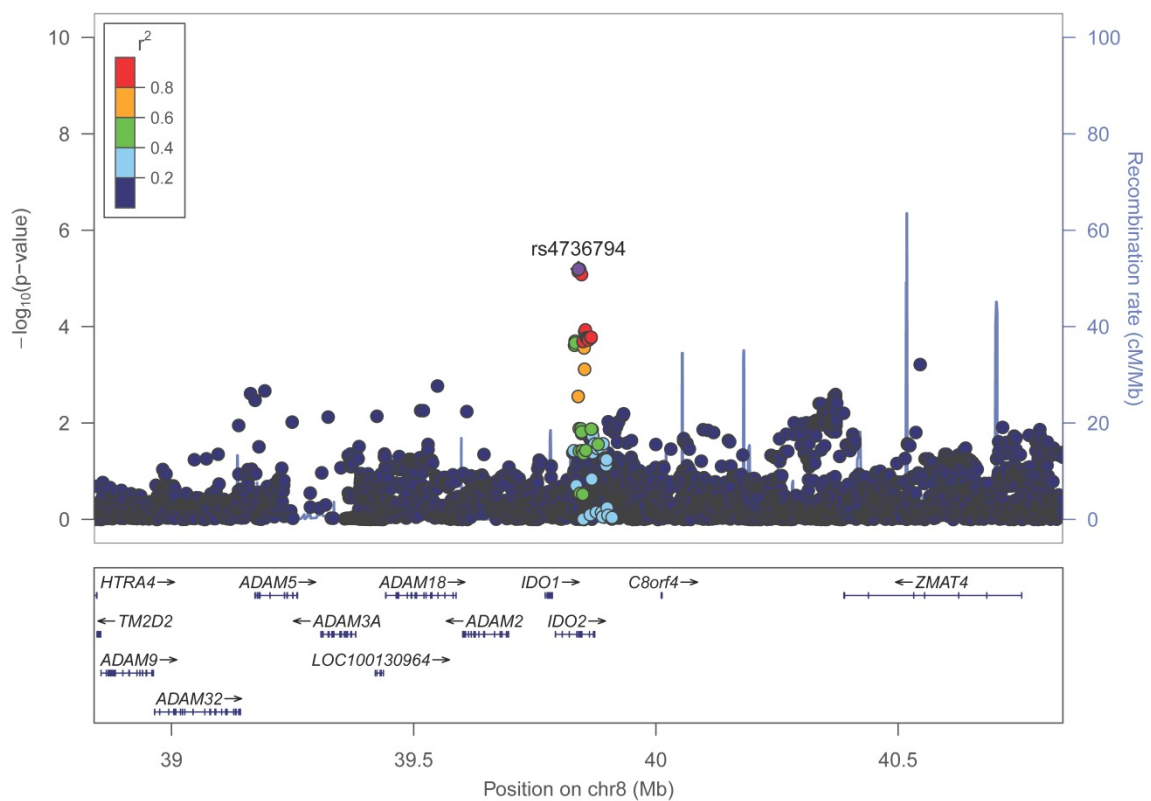


Anhang E40: Locuszoom-Plot für rs1247647 in Chromosom 4 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell

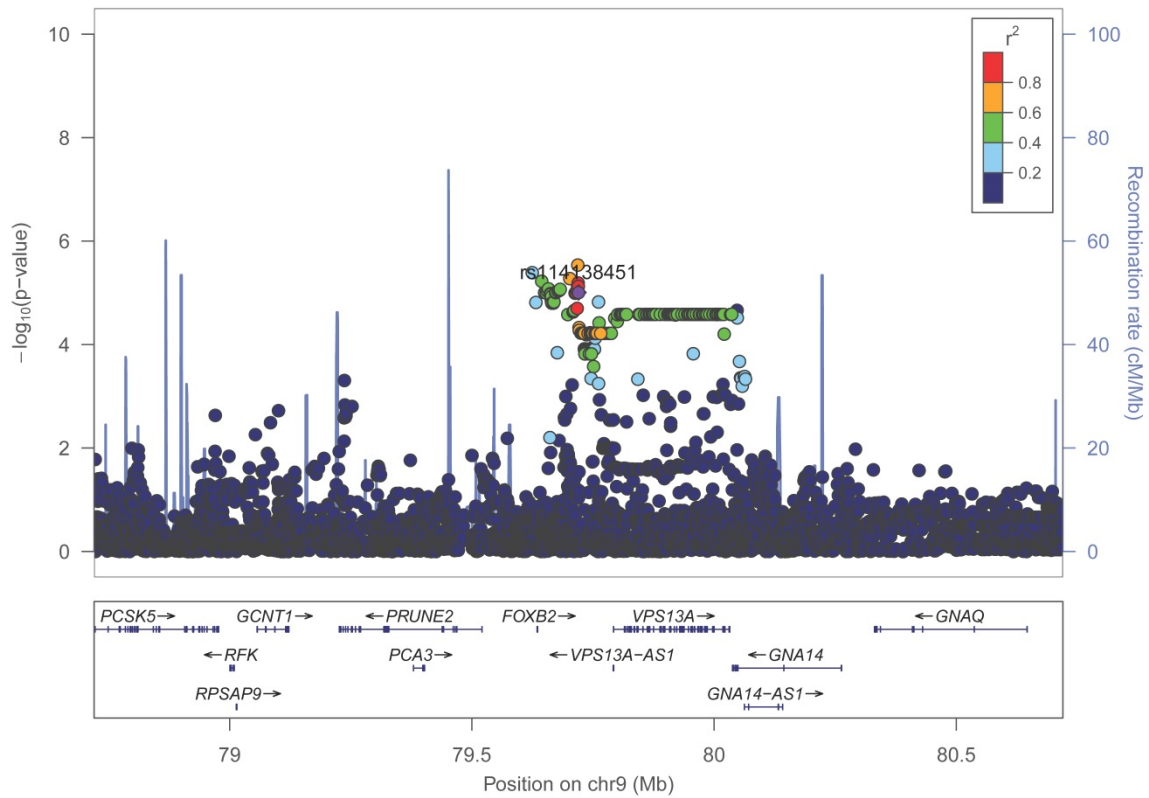




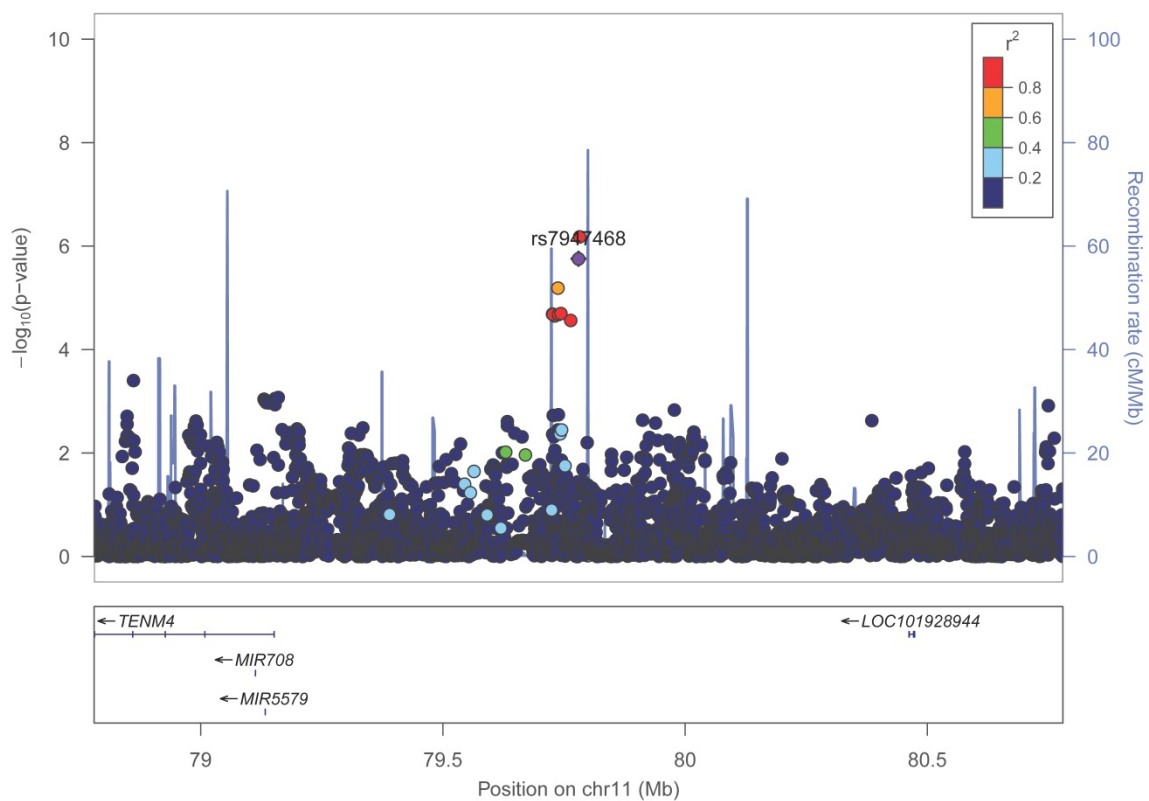
Anhang E41: Locuszoom-Plot für rs6831965 in Chromosom 4 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell



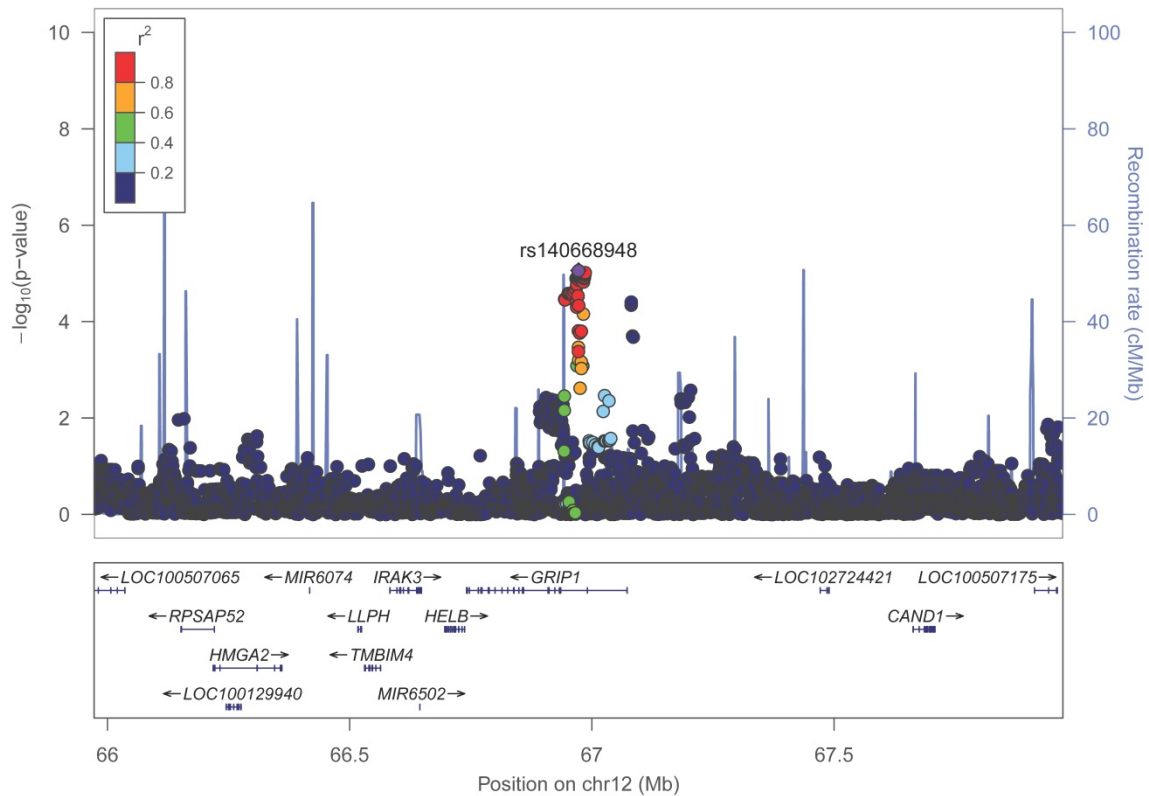
Anhang E42: Locuszoom-Plot für rs4736794 in Chromosom 8 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell



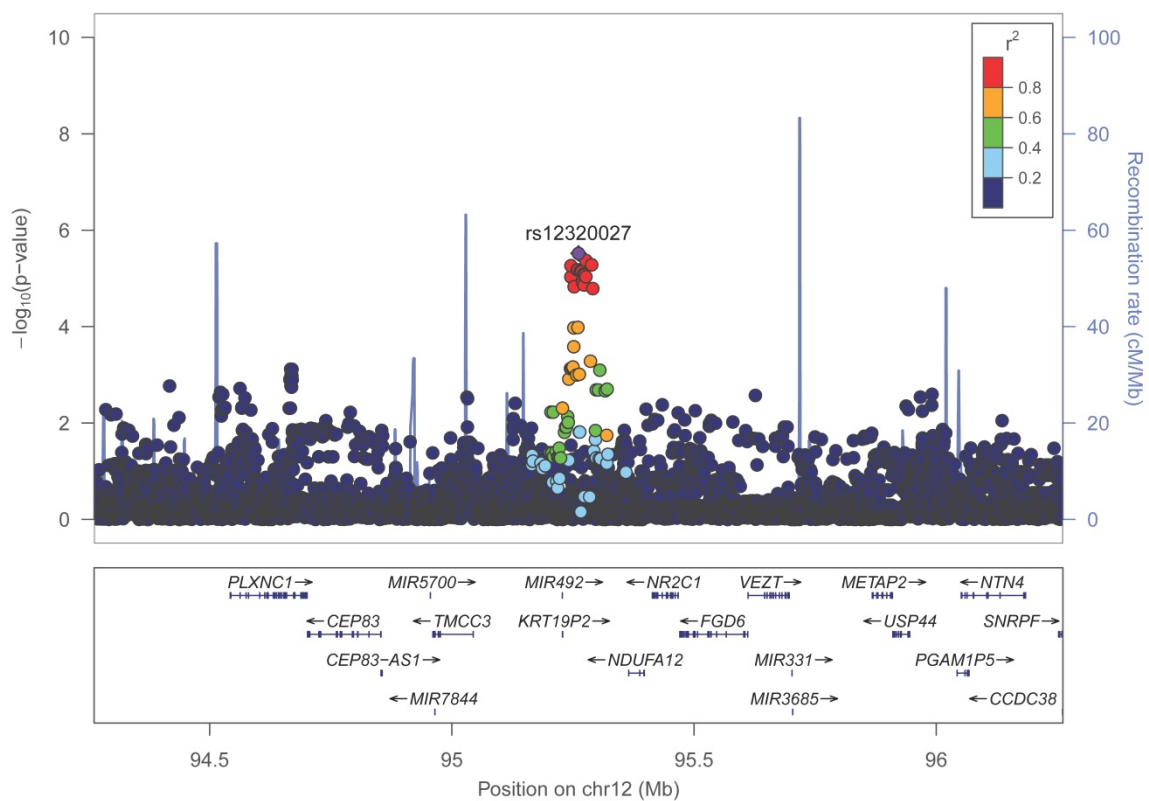
Anhang E43: Locuszoom-Plot für rs114138451 in Chromosom 9 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell



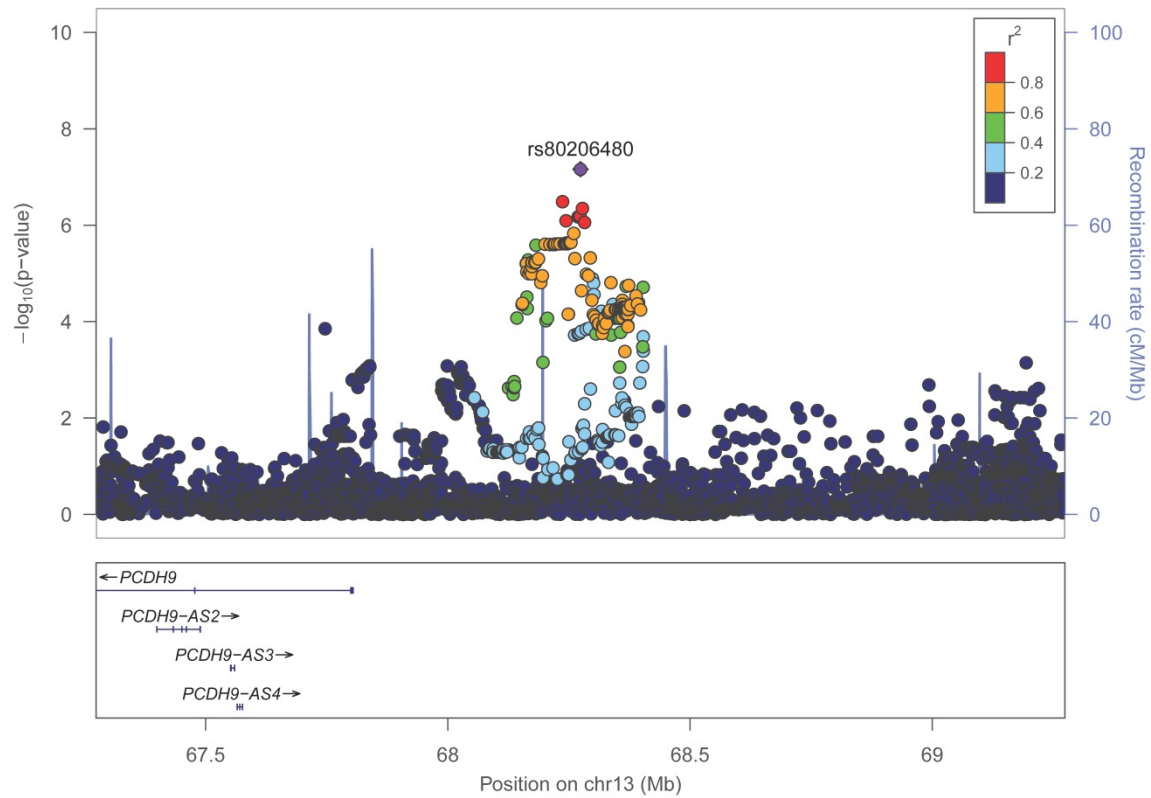
Anhang E44: Locuszoom-Plot für rs7947468 in Chromosom 11 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell



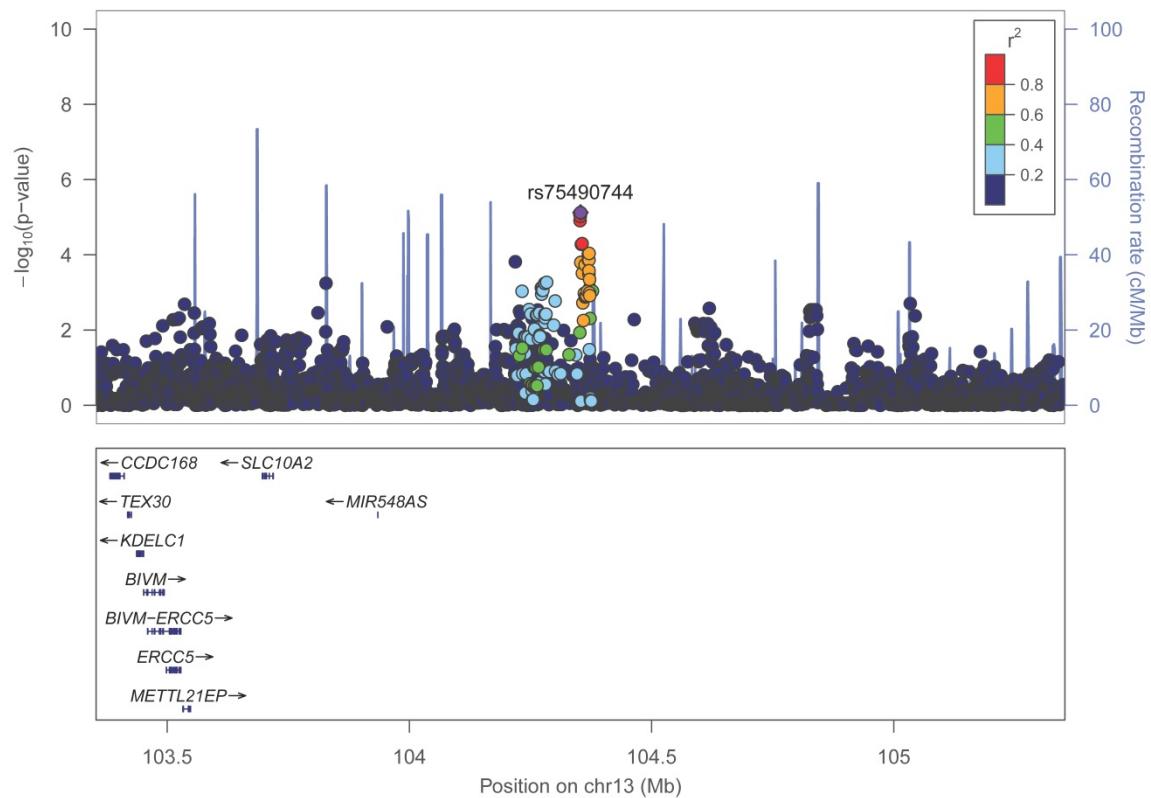
Anhang E45: Locuszoom-Plot für rs140668948 in Chromosom 12 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell



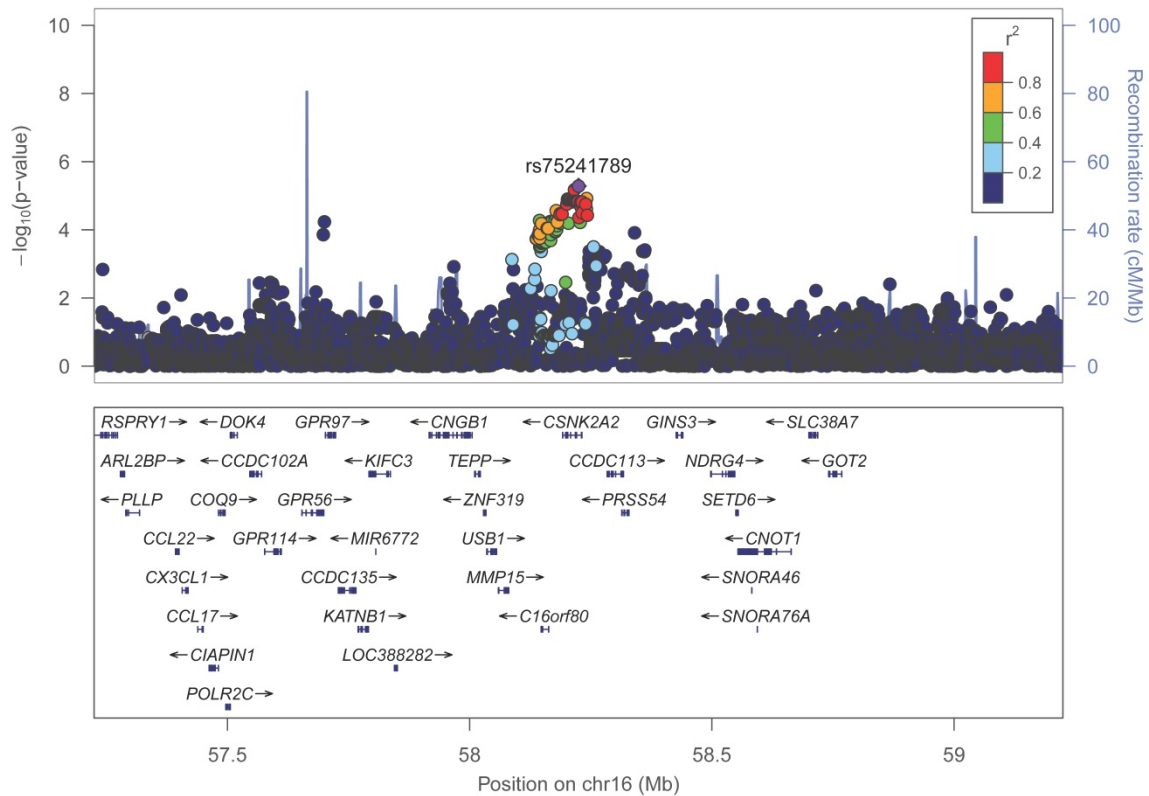
Anhang E46: Locuszoom-Plot für rs12320027 in Chromosom 12 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell



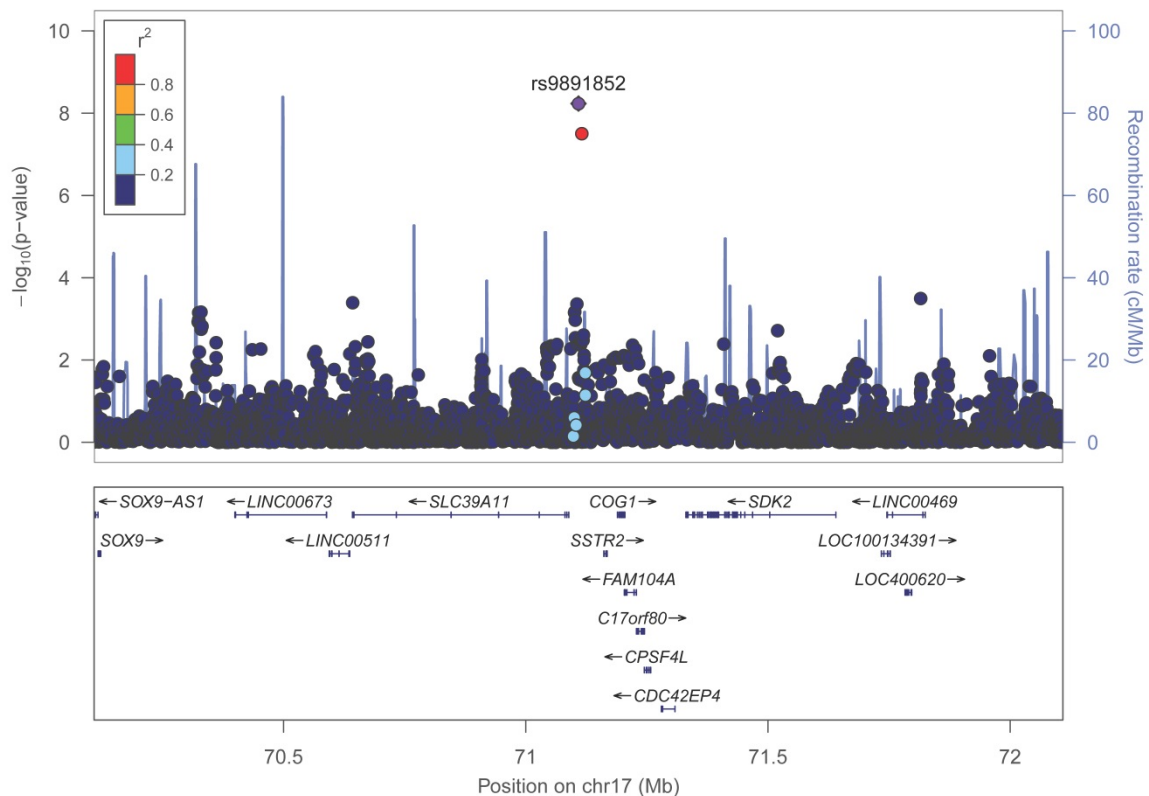
Anhang E47: Locuszoom-Plot für rs80206408 in Chromosom 13 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell



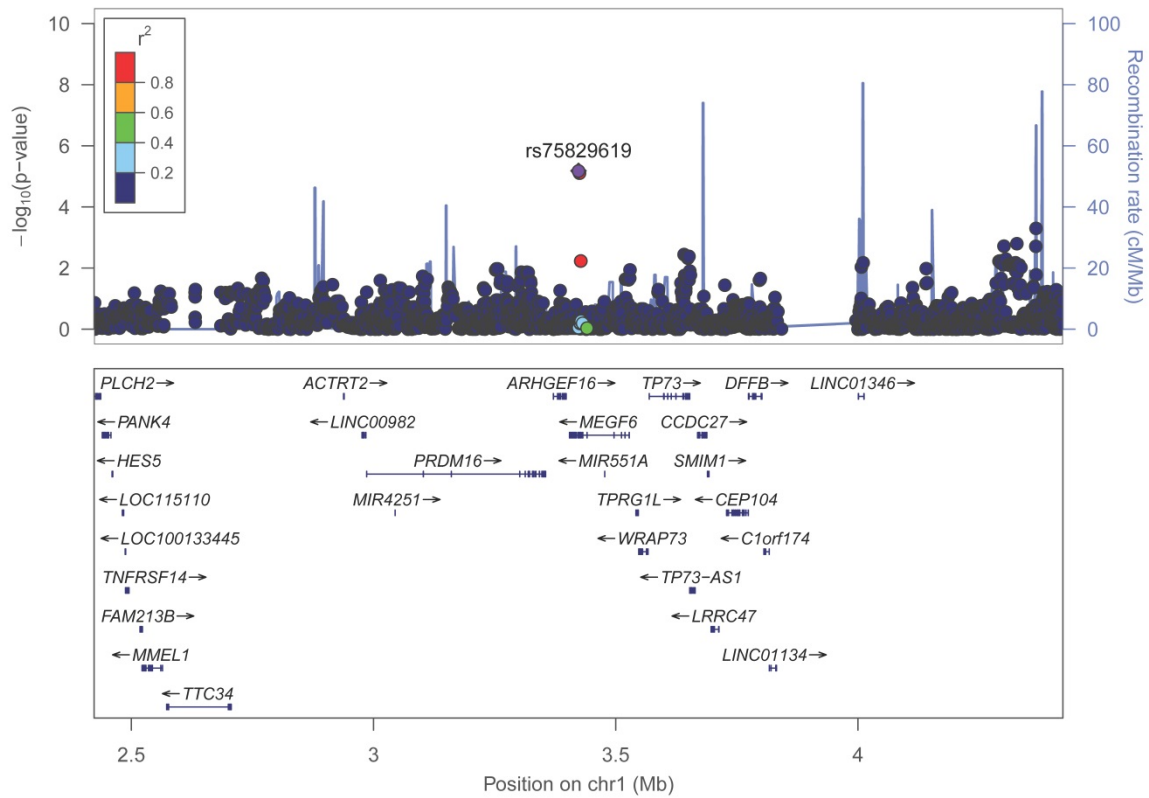
Anhang E48: Locuszoom-Plot für rs75490744 in Chromosom 13 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell



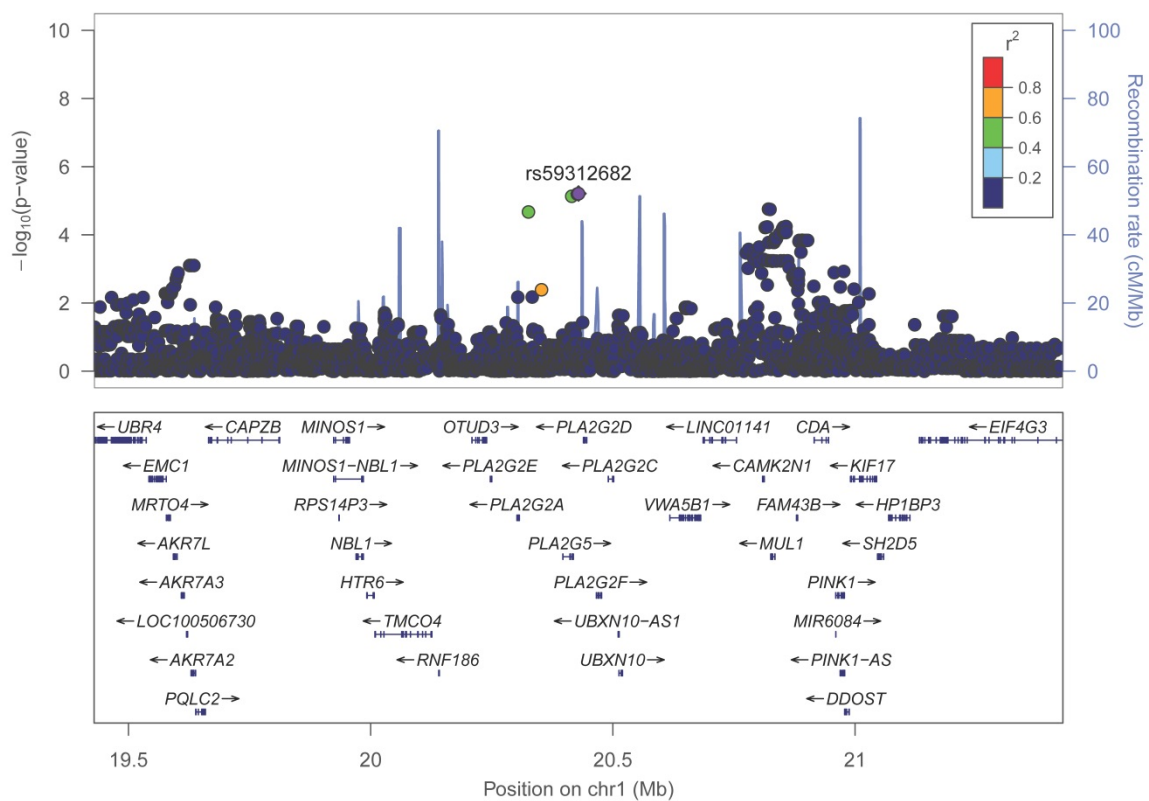
Anhang E49: Locuszoom-Plot für rs75241789 in Chromosom 16 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell



Anhang E50: Locuszoom-Plot für rs98911852 in Chromosom 17 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im heterozygoten Modell

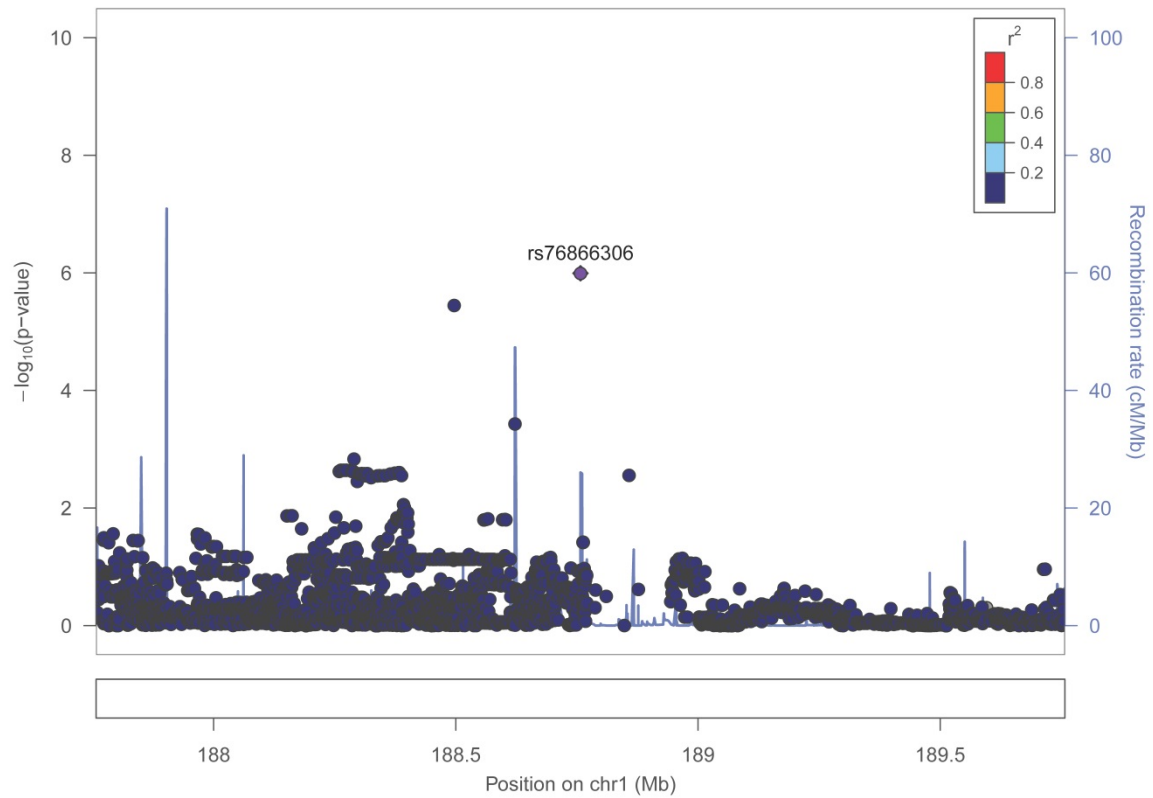


Anhang E51: Locuszoom-Plot für rs75829619 in Chromosom 1 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

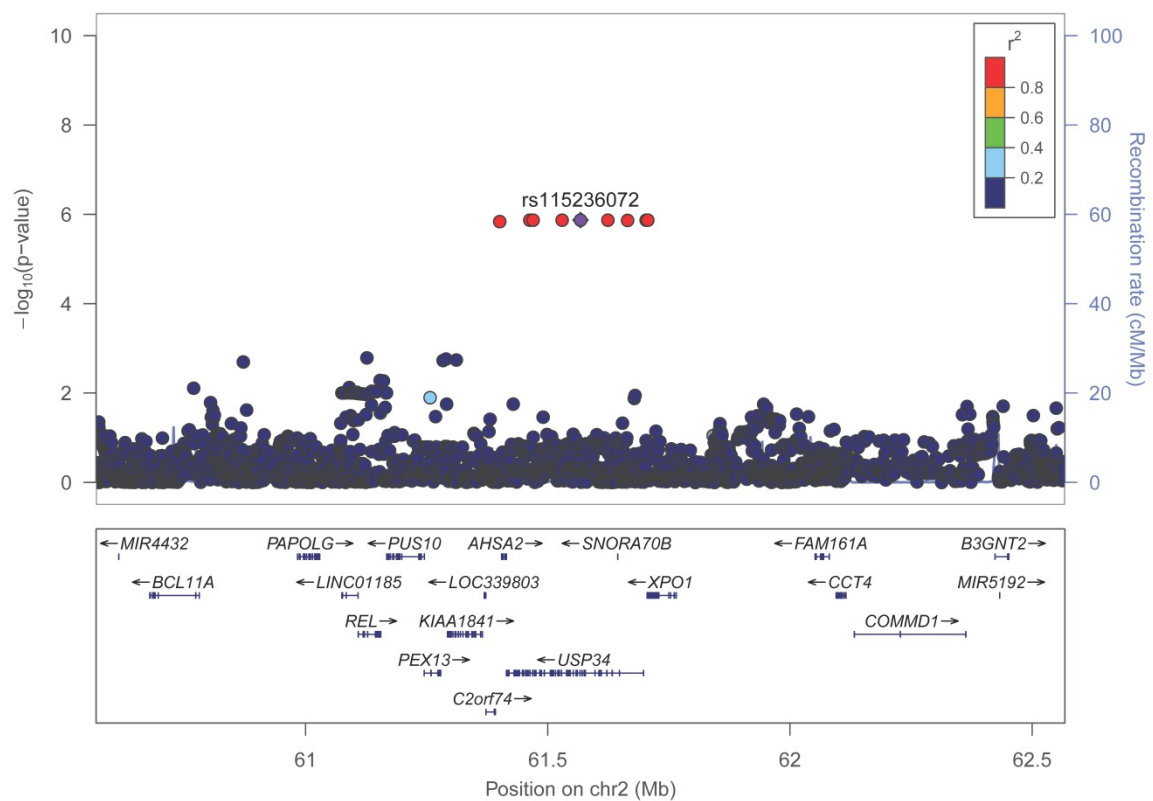


Anhang E52: Locuszoom-Plot für rs59312682 in Chromosom 1 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

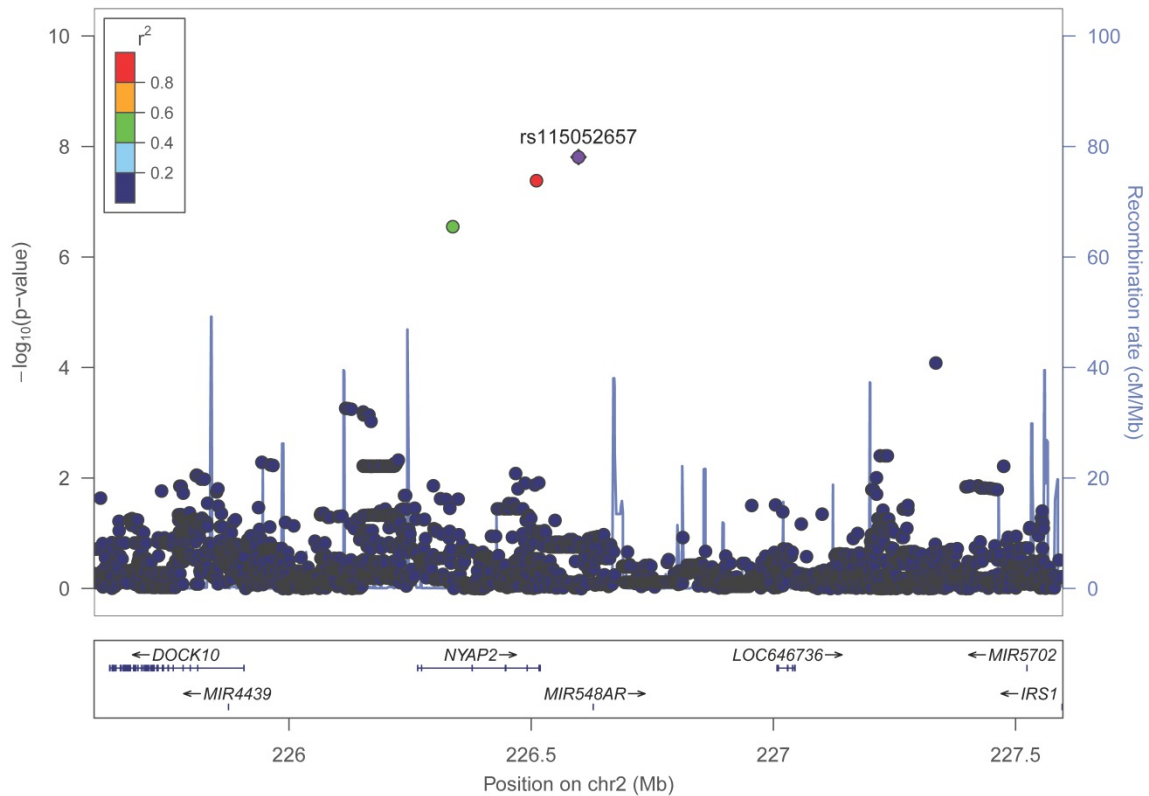




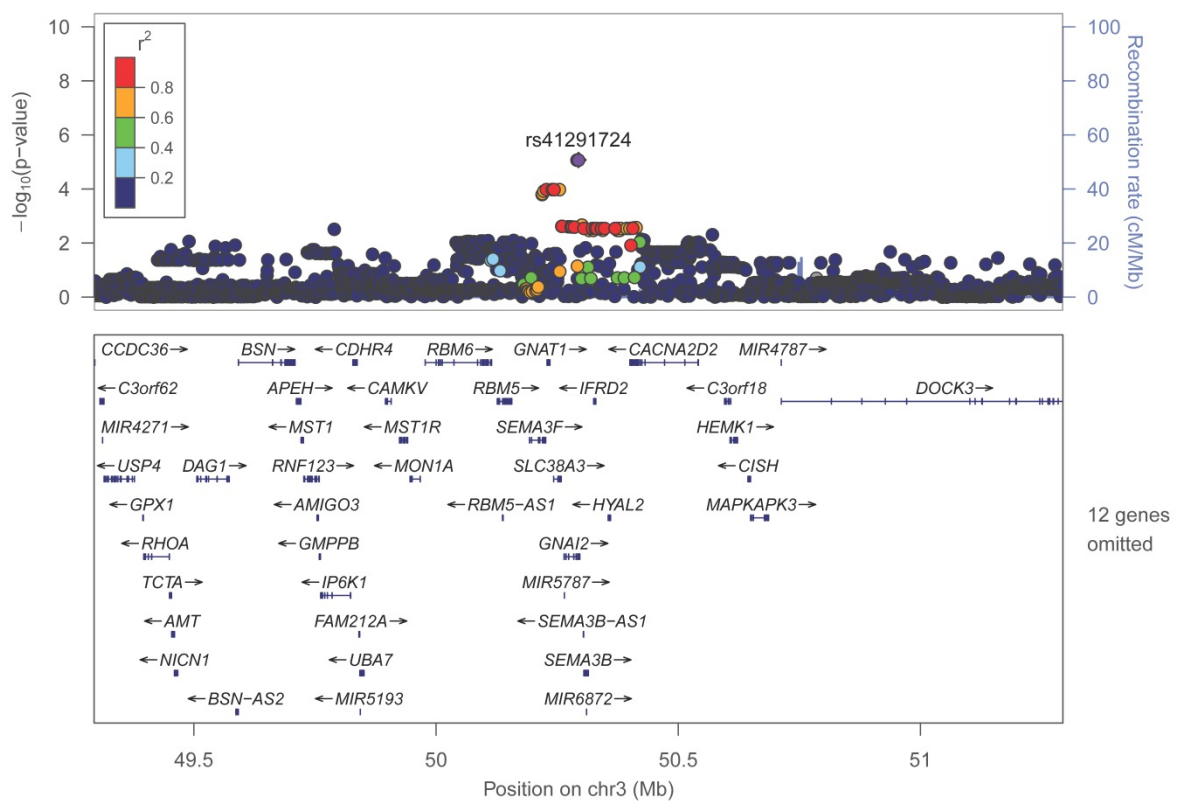
Anhang E53: Locuszoom-Plot für rs76866306 in Chromosom 1 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



Anhang E54: Locuszoom-Plot für rs115236072 in Chromosom 2 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

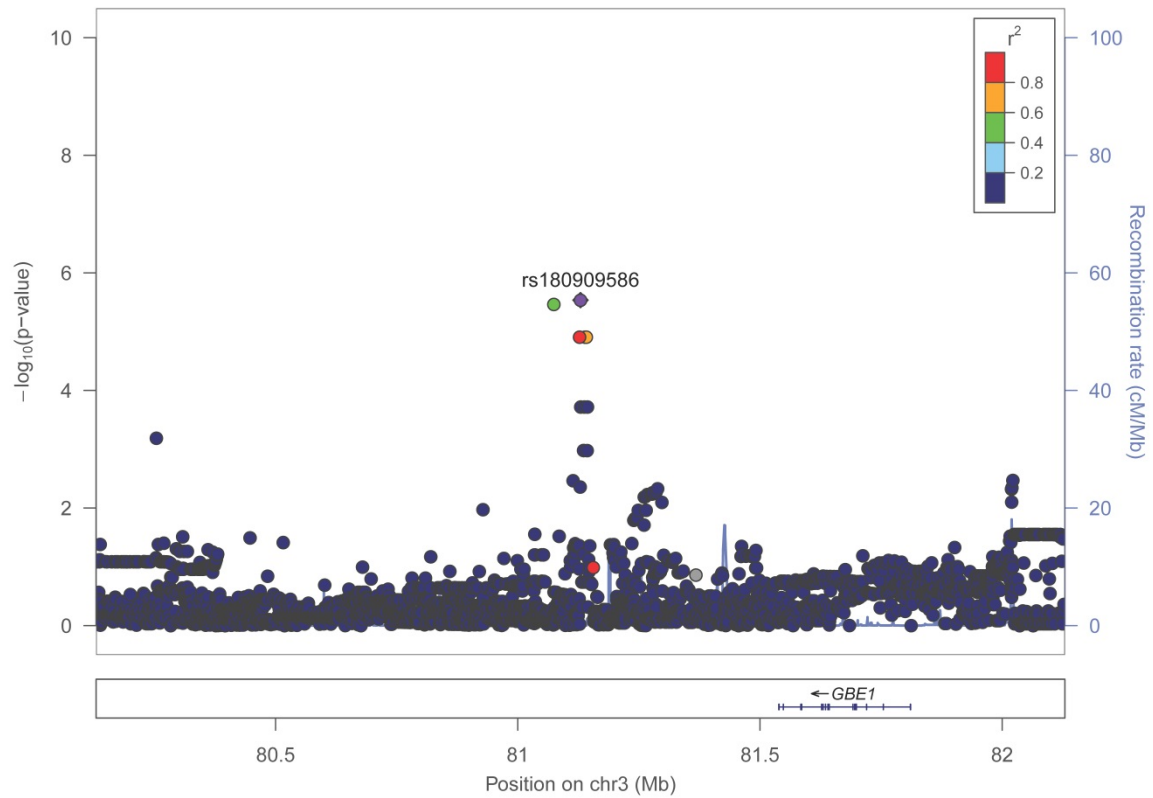


Anhang E55: Locuszoom-Plot für rs115052657 in Chromosom 2 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

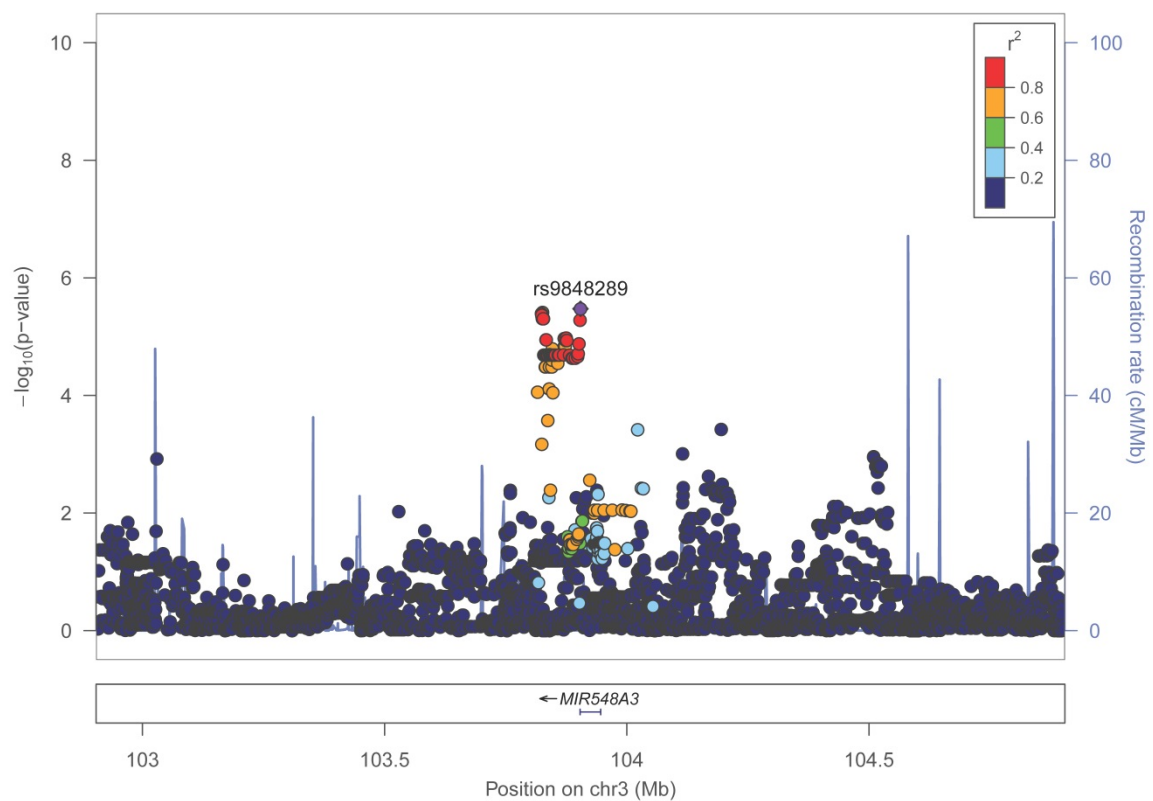


Anhang E56: Locuszoom-Plot für rs41291724 in Chromosom 3 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

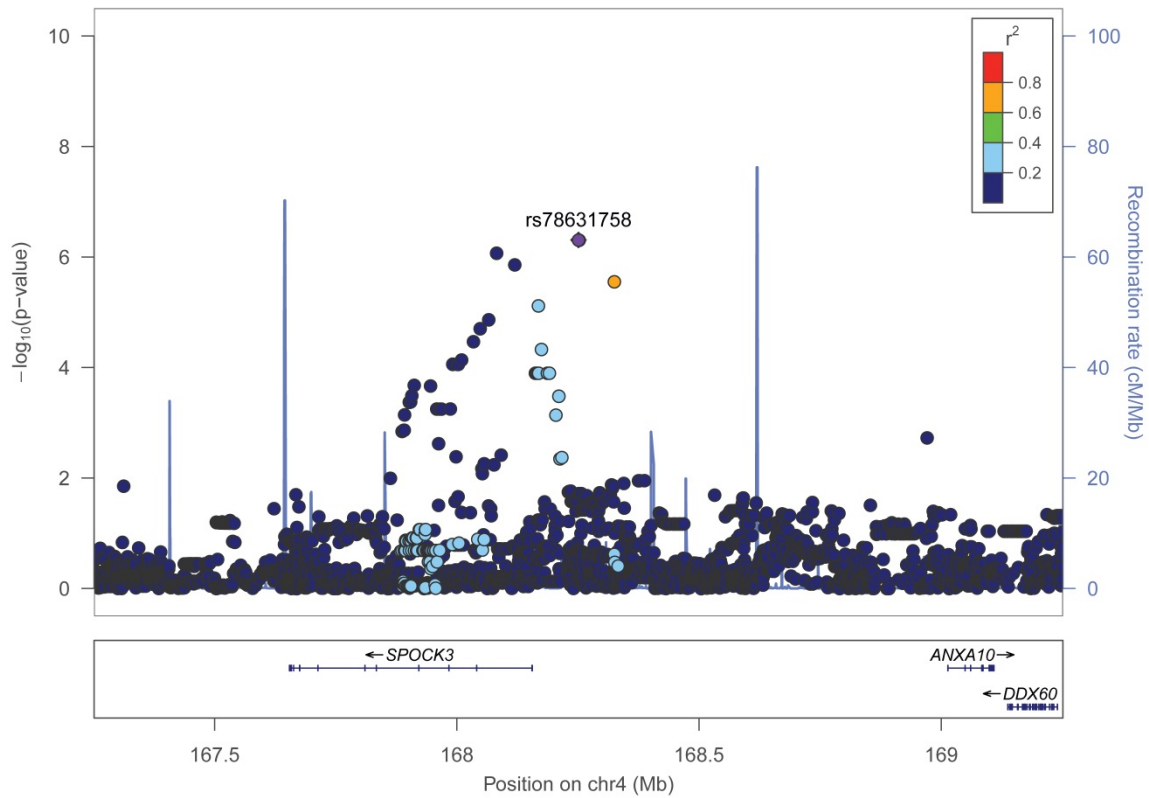




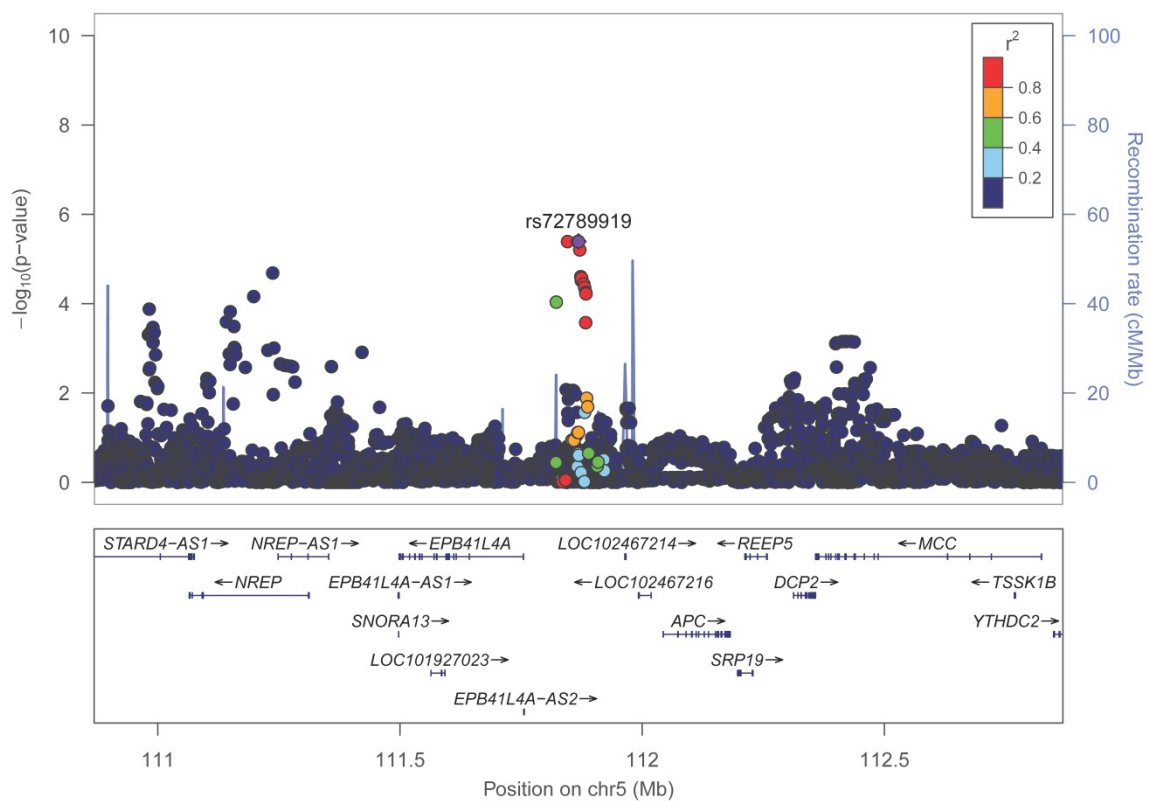
Anhang E57: Locuszoom-Plot für rs180909586 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



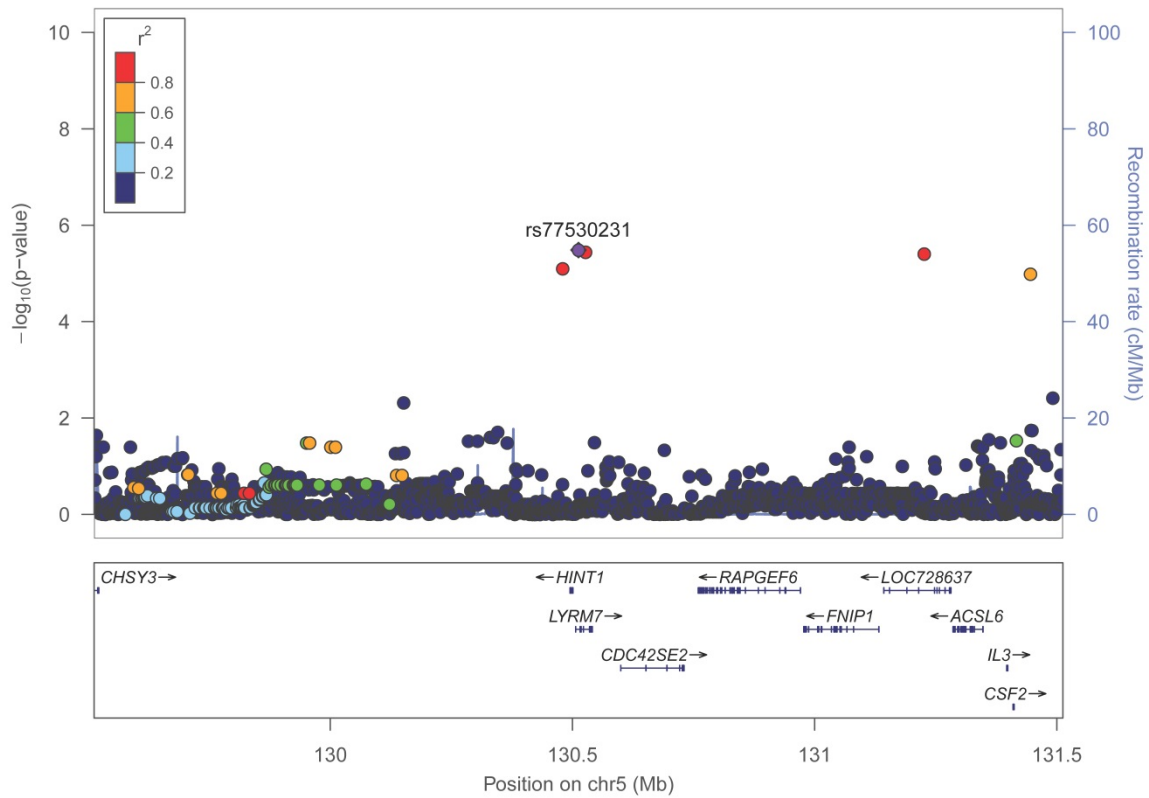
Anhang E58: Locuszoom-Plot für rs9848289 in Chromosom 3 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



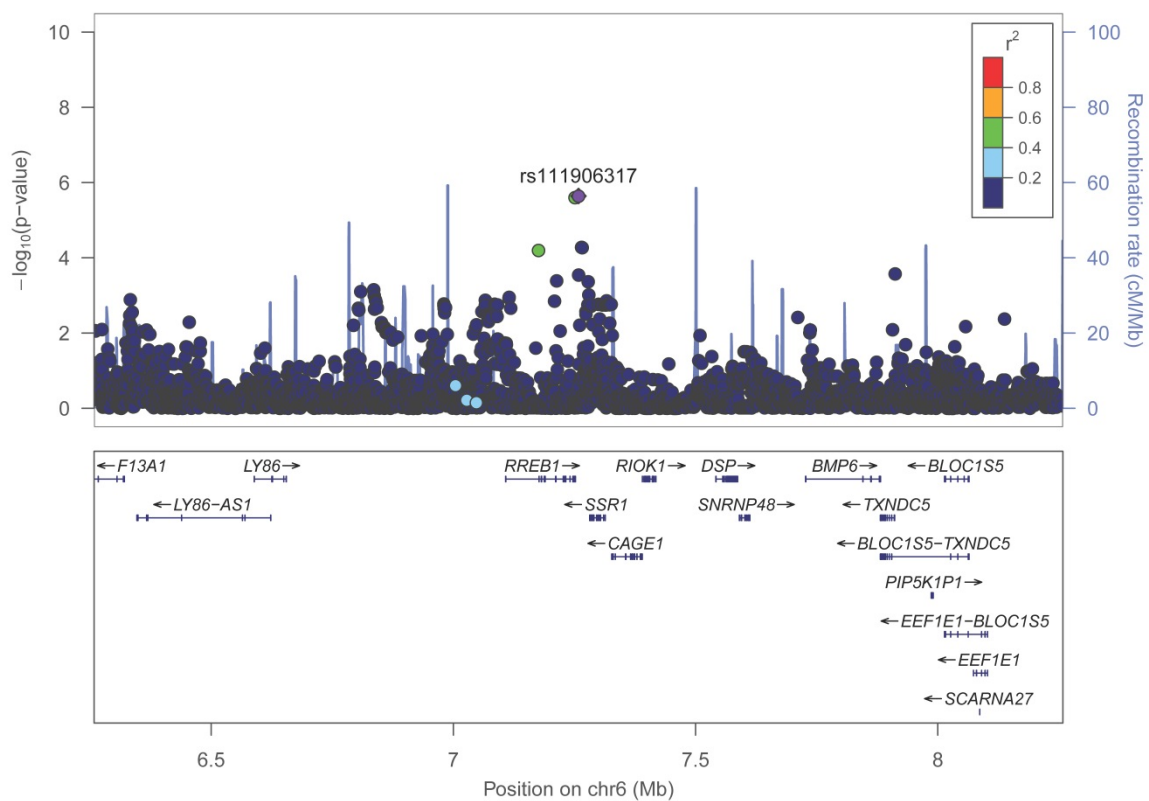
Anhang E59: Locuszoom-Plot für rs78631758 in Chromosom 4 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



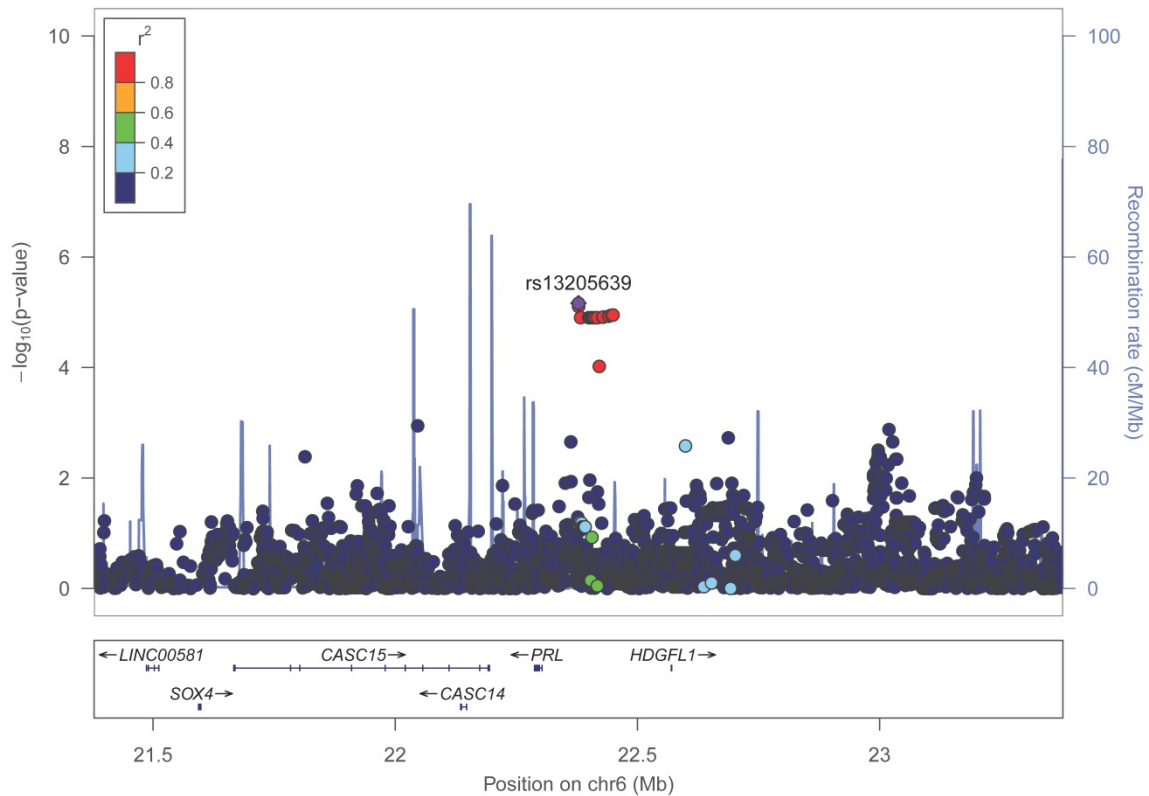
Anhang E60: Locuszoom-Plot für rs72789919 in Chromosom 5 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



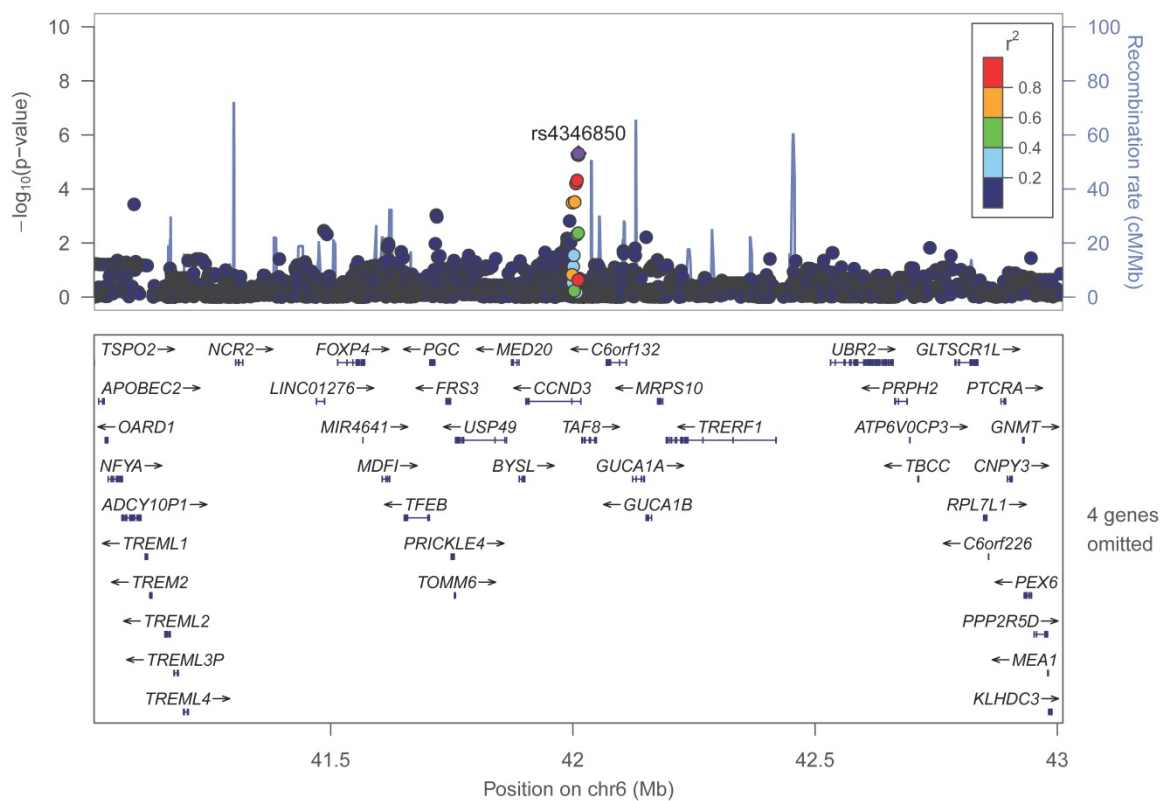
Anhang E61: Locuszoom-Plot für rs77530231 in Chromosom 5 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



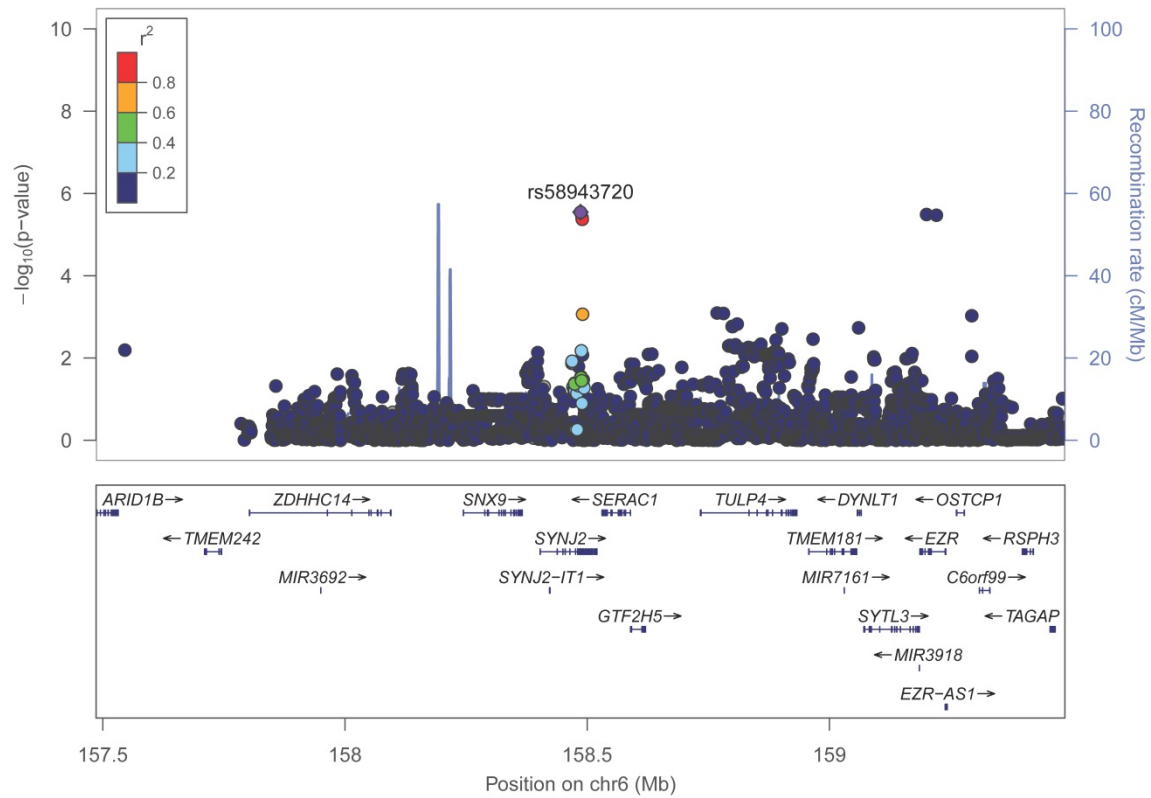
Anhang E62: Locuszoom-Plot für rs111906317 in Chromosom 6 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



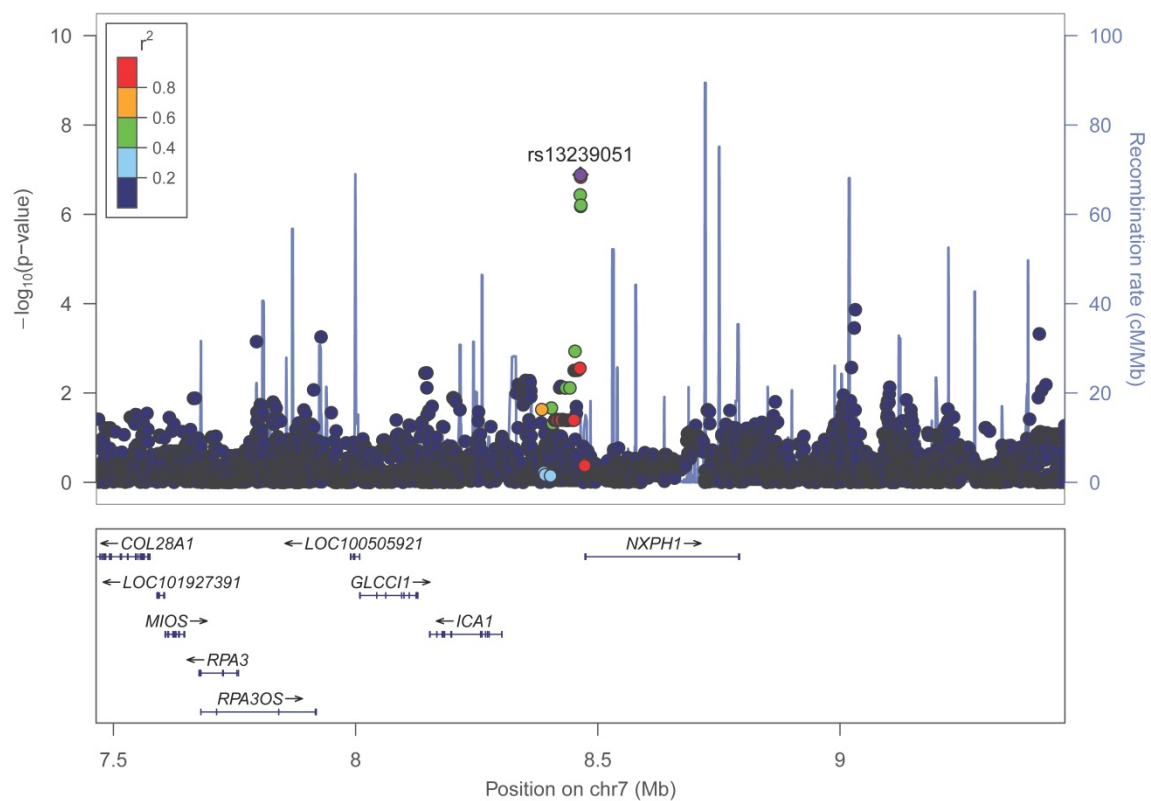
Anhang E63: Locuszoom-Plot für rs13205639 in Chromosom 6 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



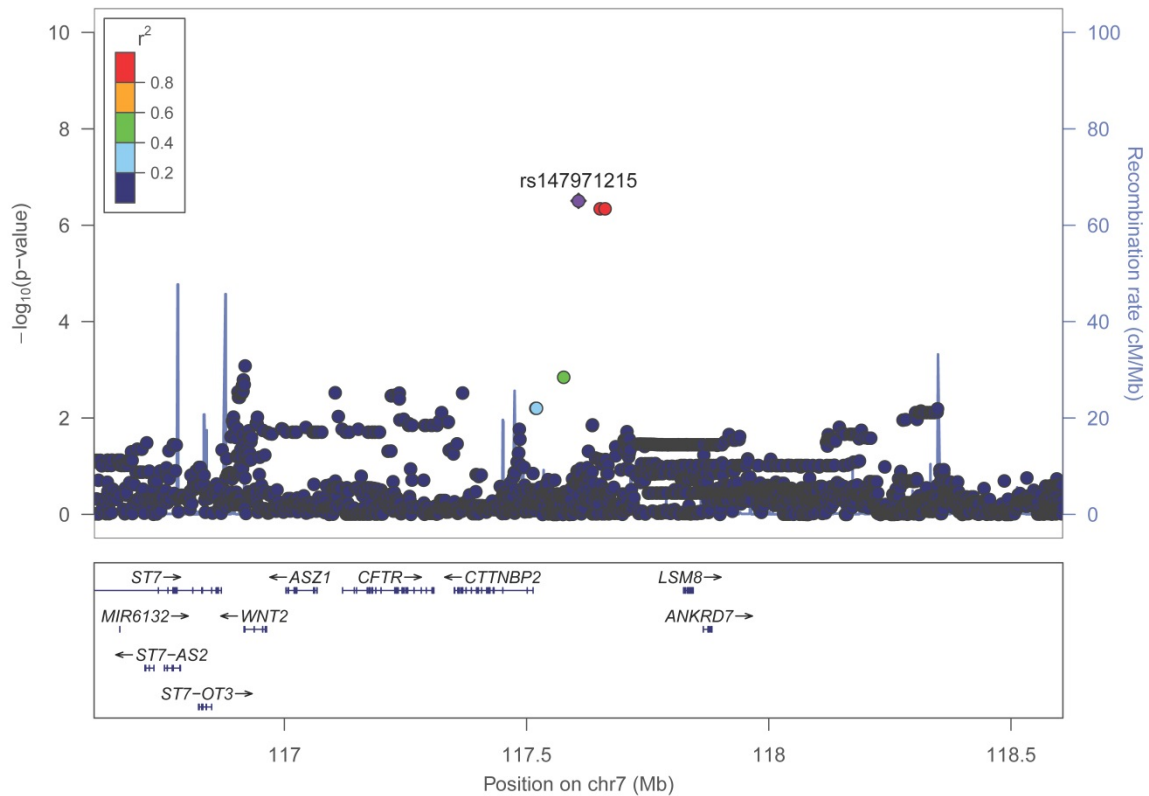
Anhang E64: Locuszoom-Plot für rs4346850 in Chromosom 6 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



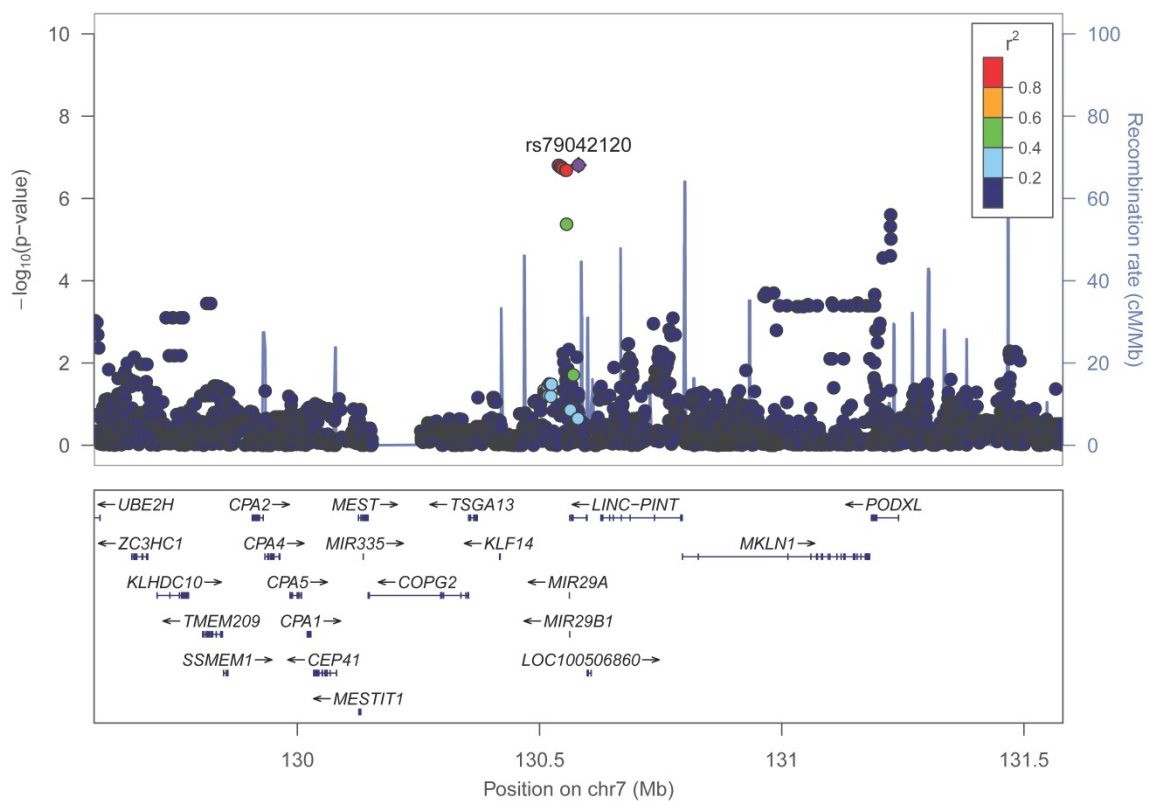
Anhang E65: Locuszoom-Plot für rs58943720 in Chromosom 6 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



Anhang E66: Locuszoom-Plot für rs13239051 in Chromosom 7 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

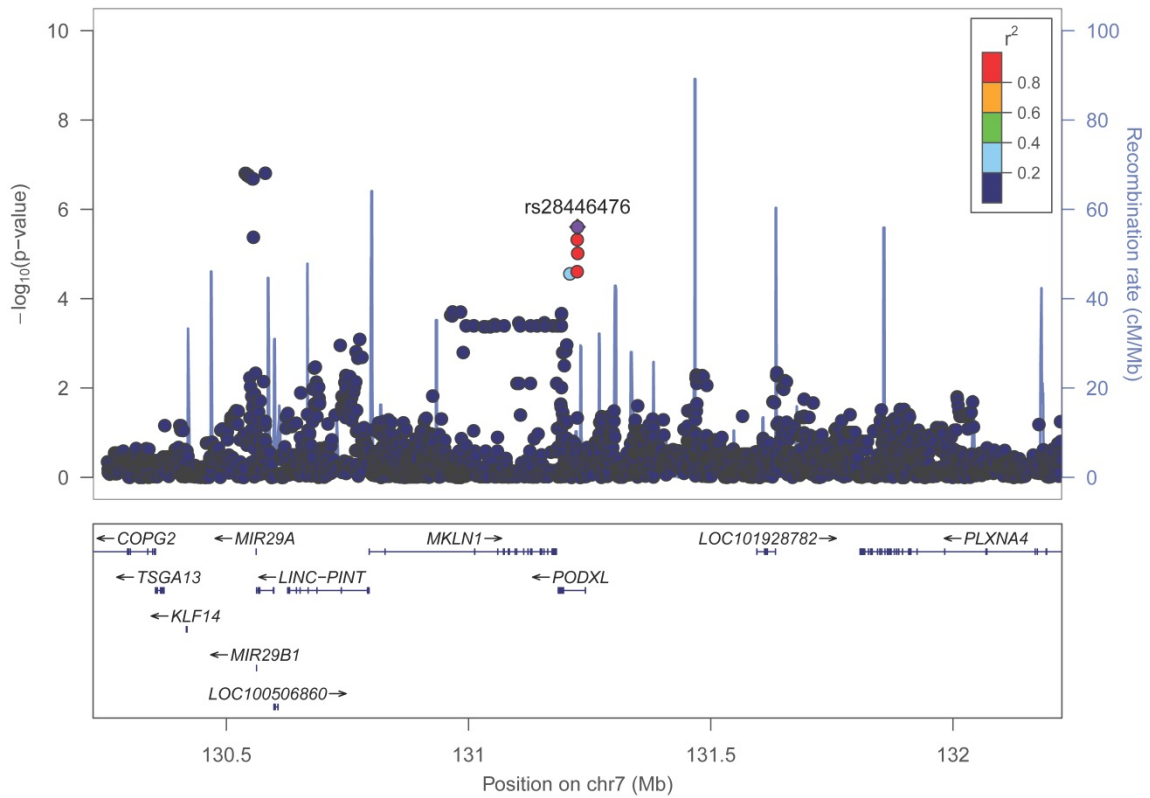


Anhang E67: Locuszoom-Plot für rs147971215 in Chromosom 7 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

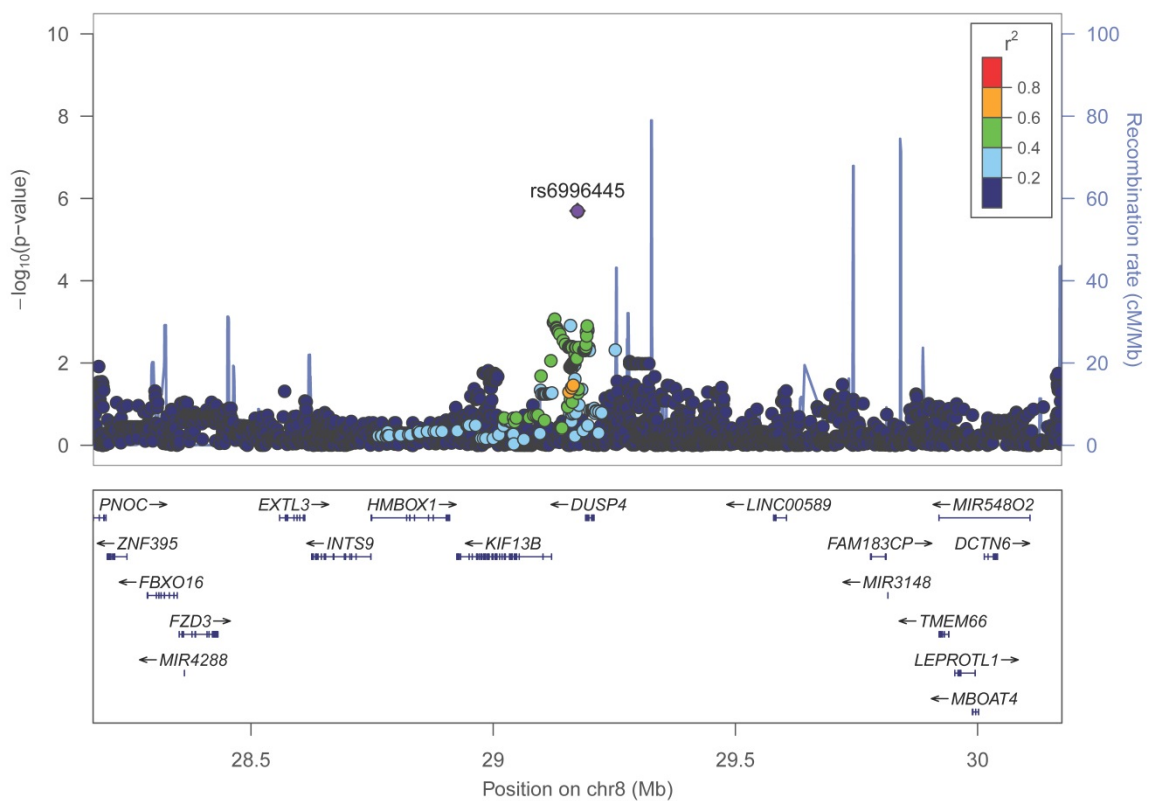


Anhang E68: Locuszoom-Plot für rs79042120 in Chromosom 7 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

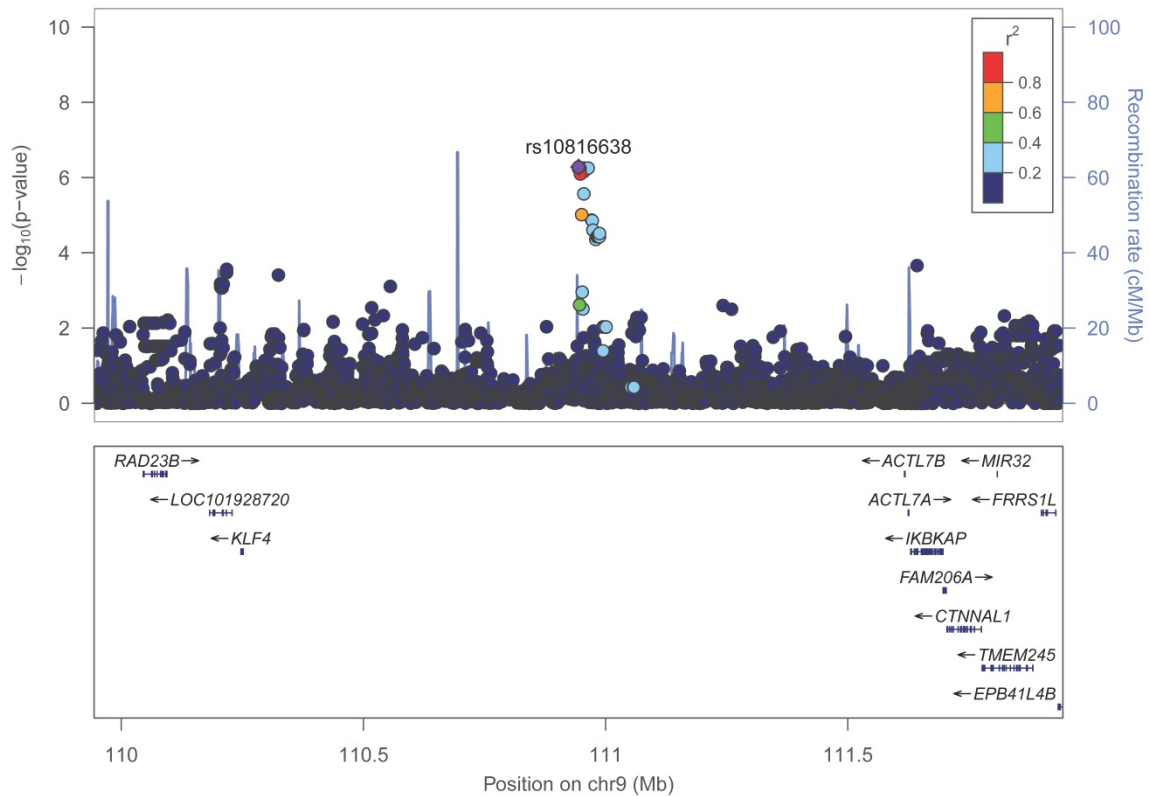




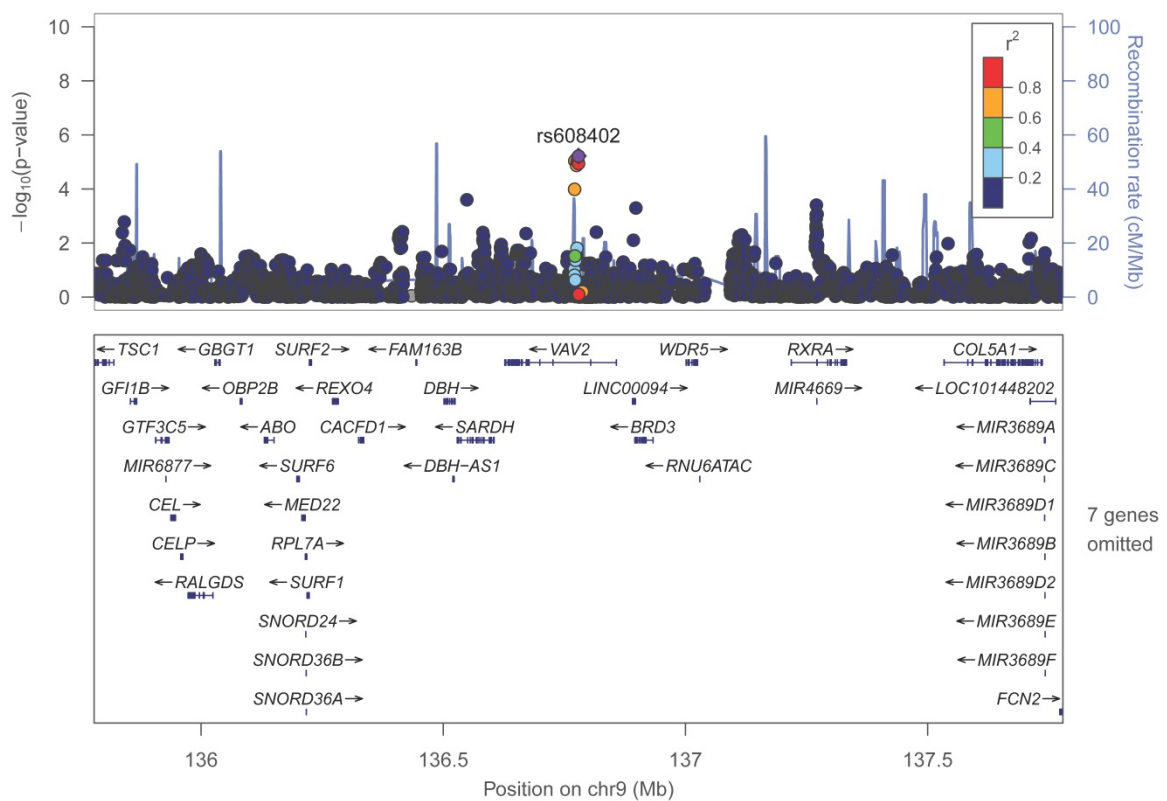
Anhang E69: Locuszoom-Plot für rs28446476 in Chromosom 7 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



Anhang E70: Locuszoom-Plot für rs6996445 in Chromosom 8 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

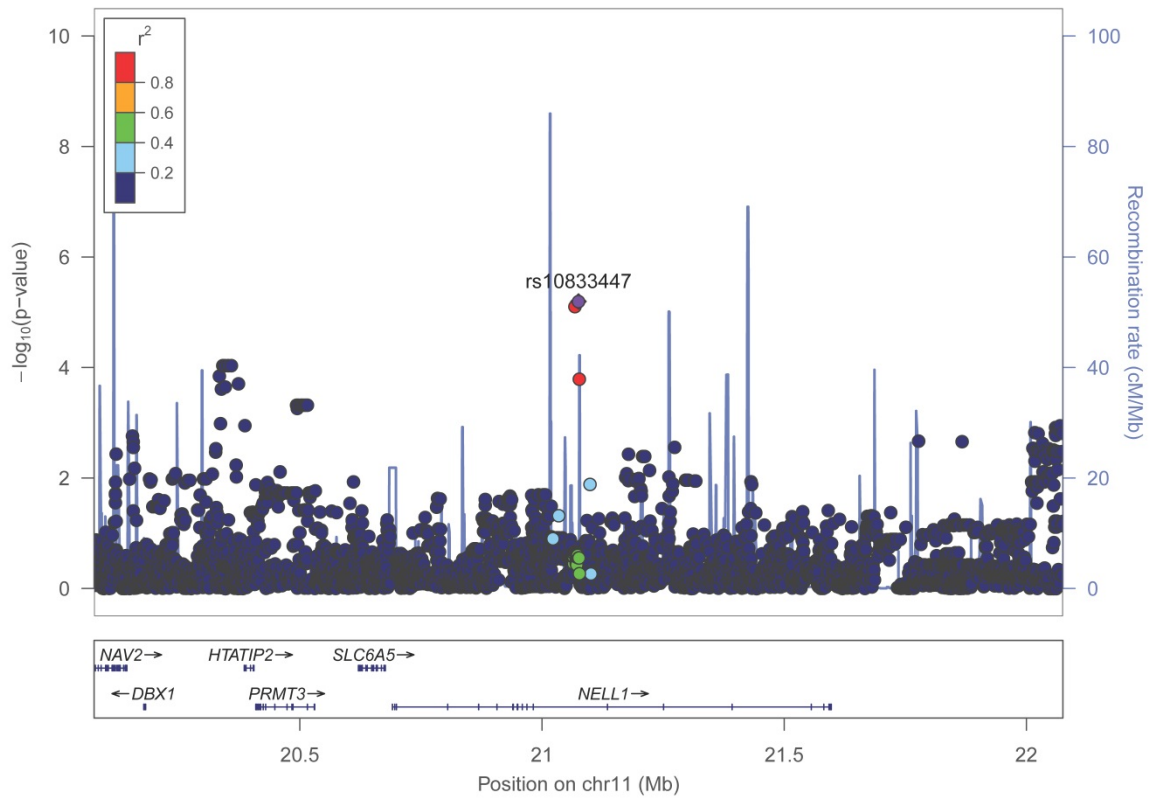


Anhang E71: Locuszoom-Plot für rs10816638 in Chromosom 9 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

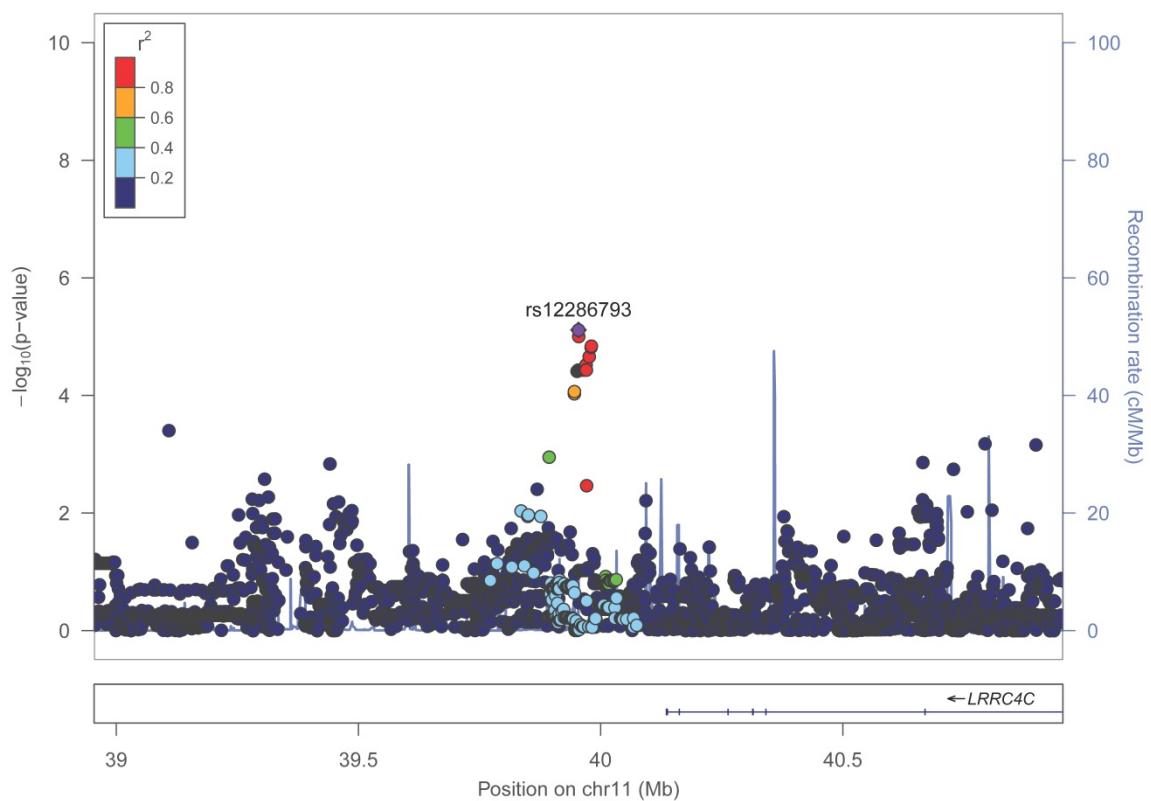


Anhang E72: Locuszoom-Plot für rs608402 in Chromosom 9 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

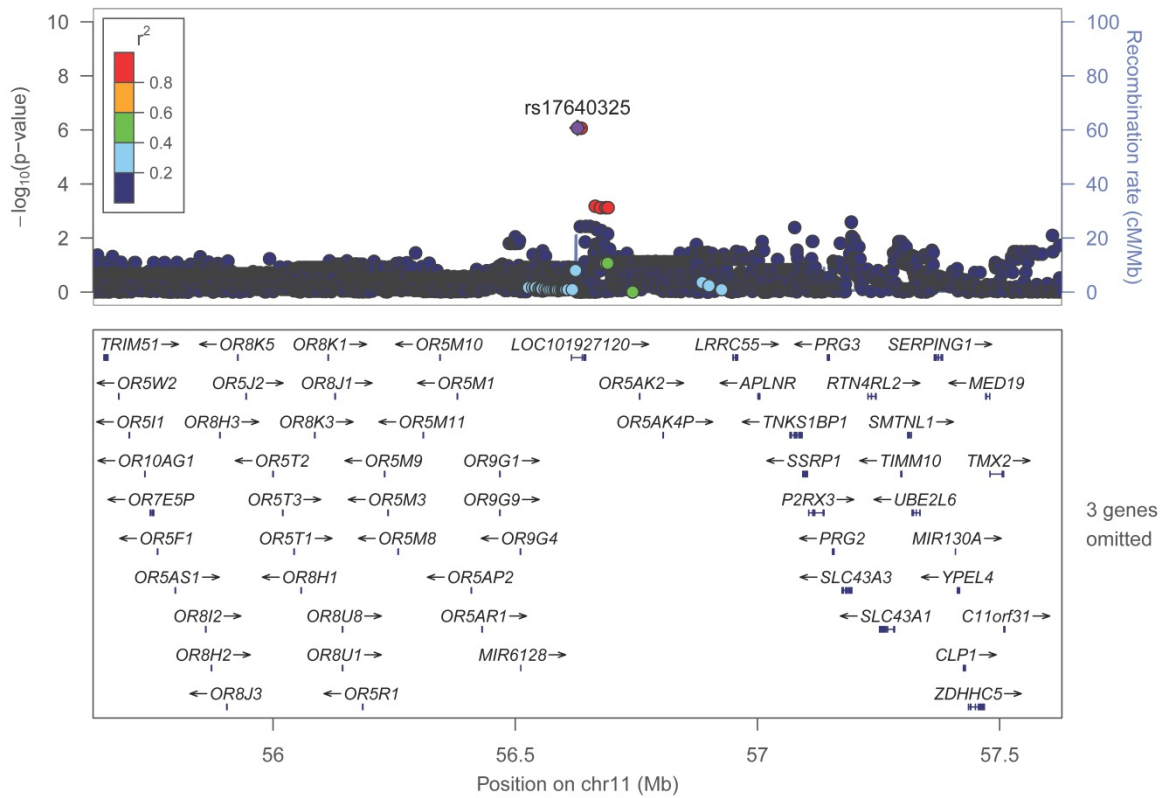




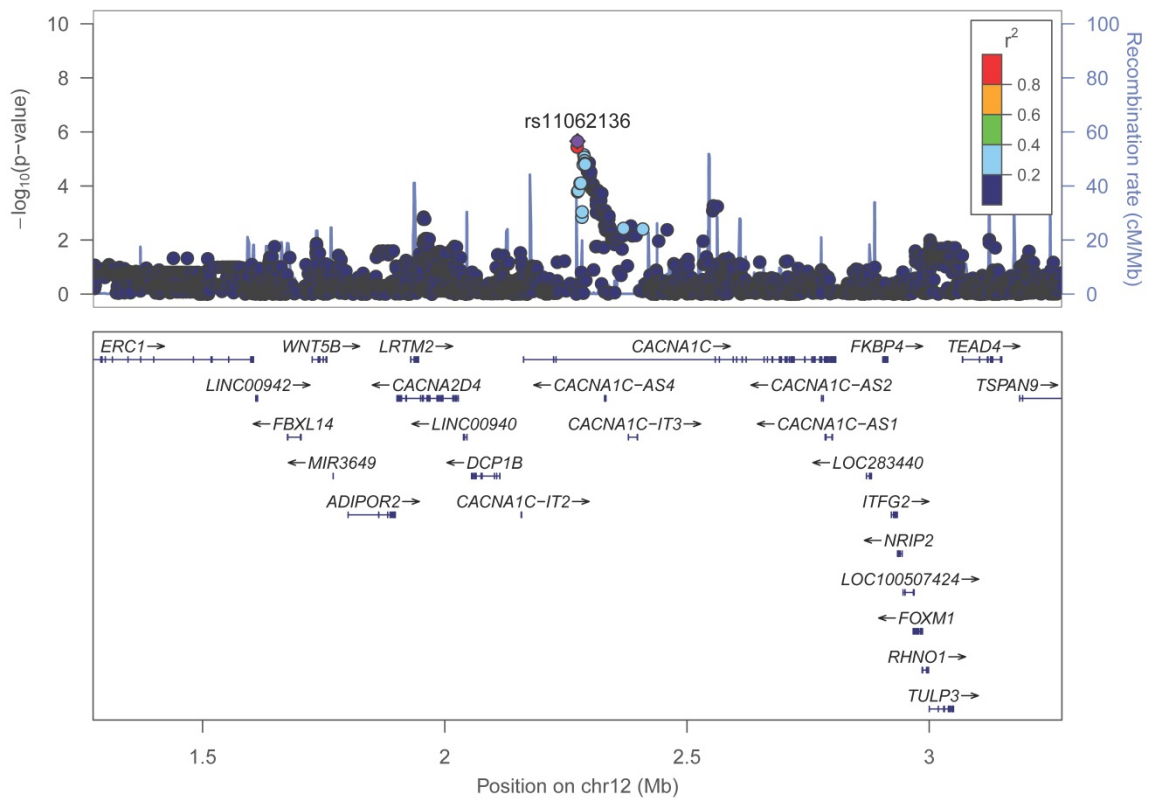
Anhang E73: Locuszoom-Plot für rs10833447 in Chromosom 11 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



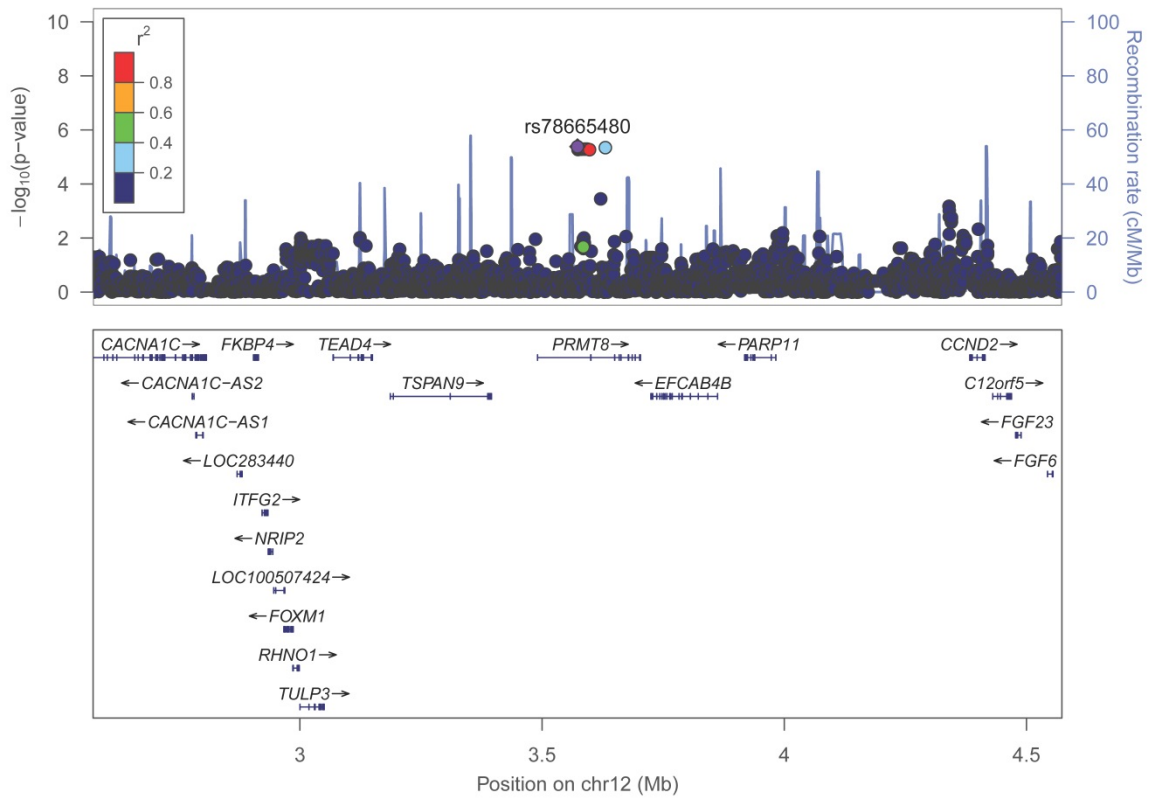
Anhang E74: Locuszoom-Plot für rs12286793 in Chromosom 11 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



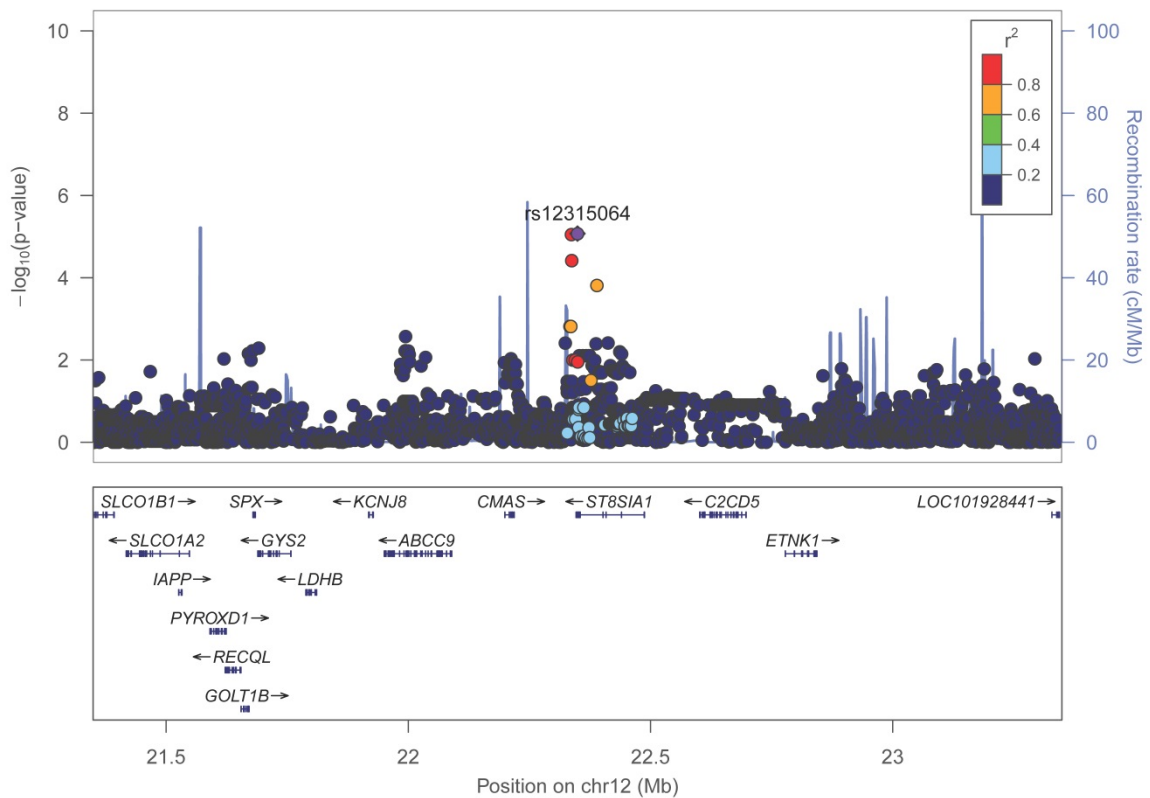
Anhang E75: Locuszoom-Plot für rs17640325 in Chromosom 11 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



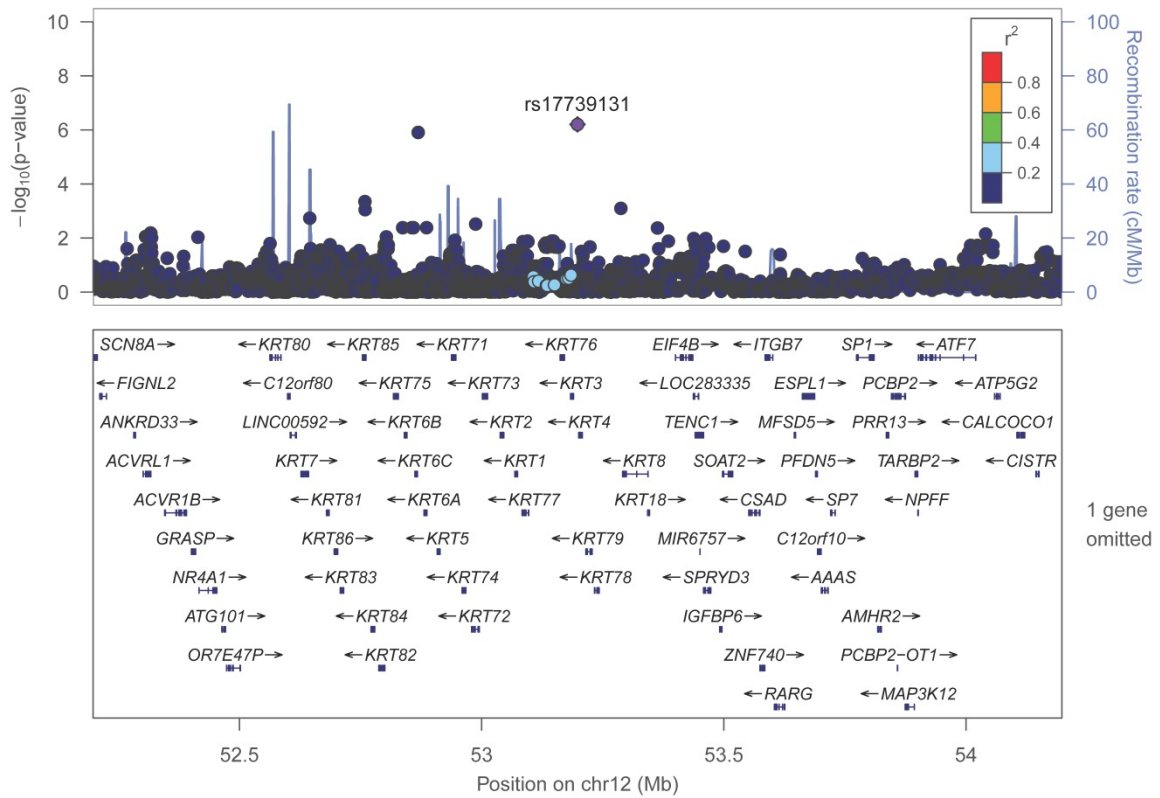
Anhang E76: Locuszoom-Plot für rs11062136 in Chromosom 12 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



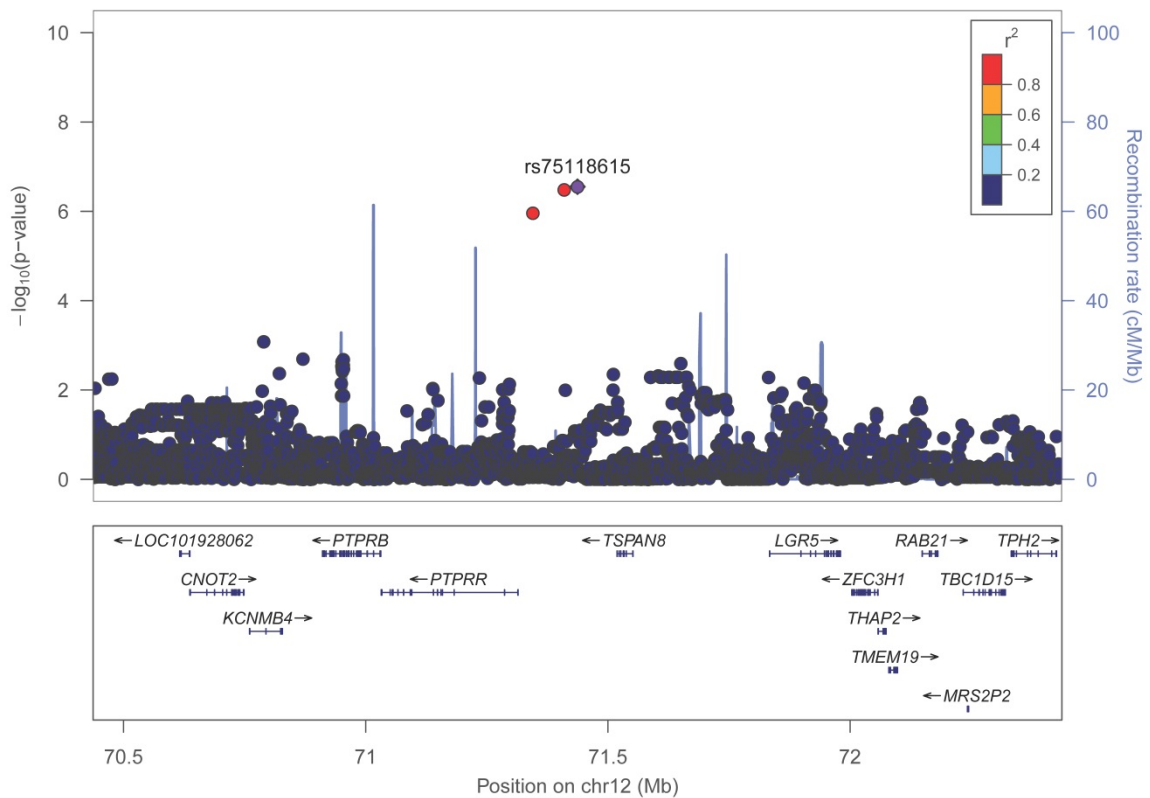
Anhang E77: Locuszoom-Plot für rs78665480 in Chromosom 12 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



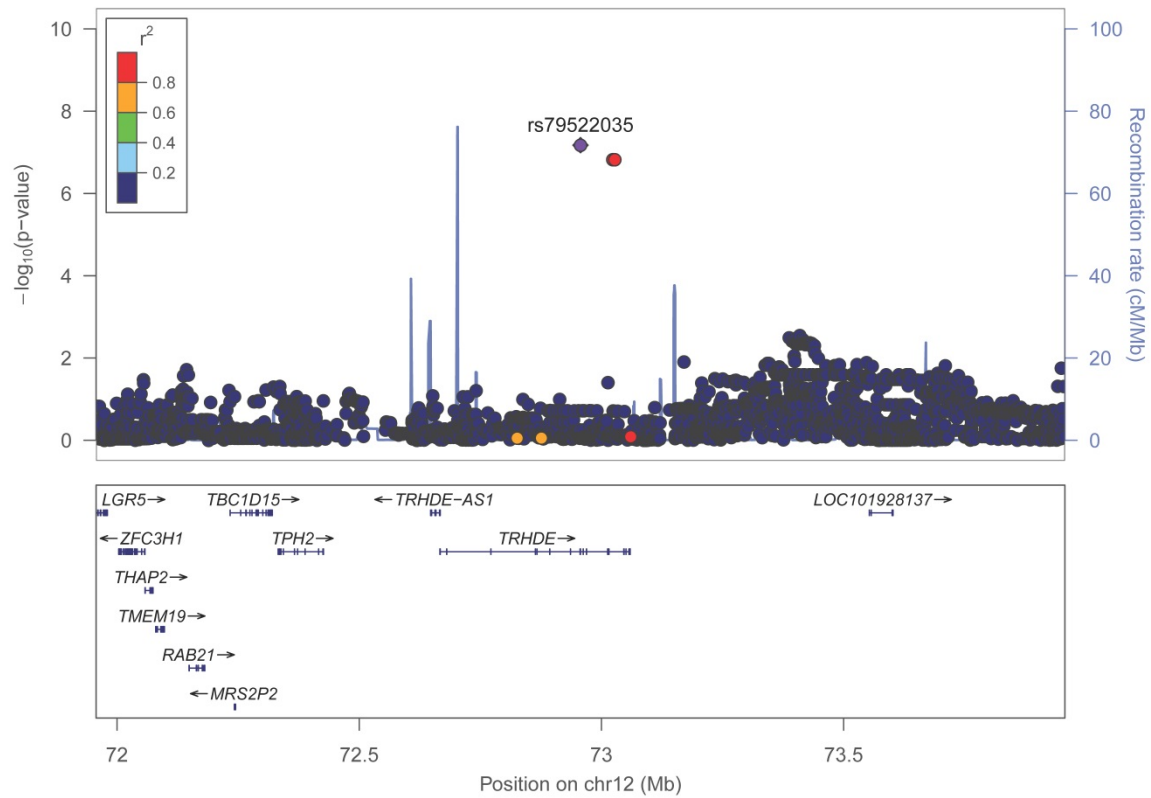
Anhang E78: Locuszoom-Plot für rs12315064 in Chromosom 12 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



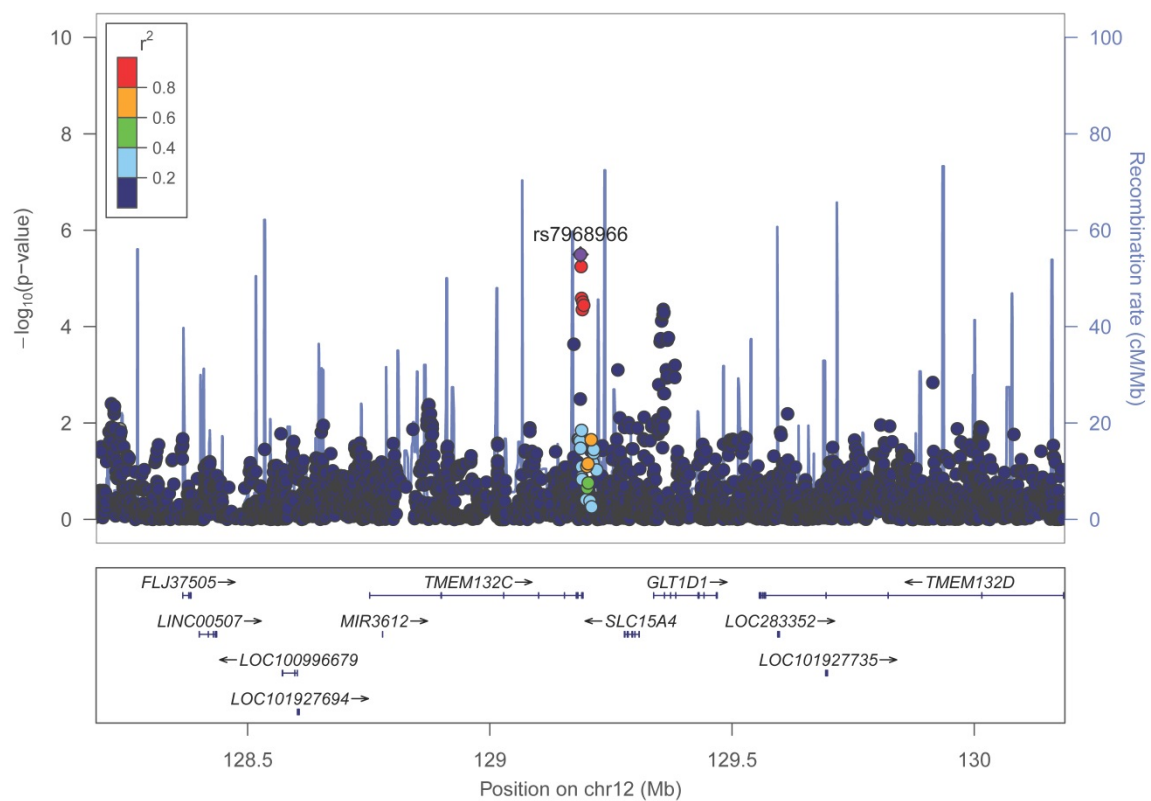
Anhang E79: Locuszoom-Plot für rs17739131 in Chromosom 12 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



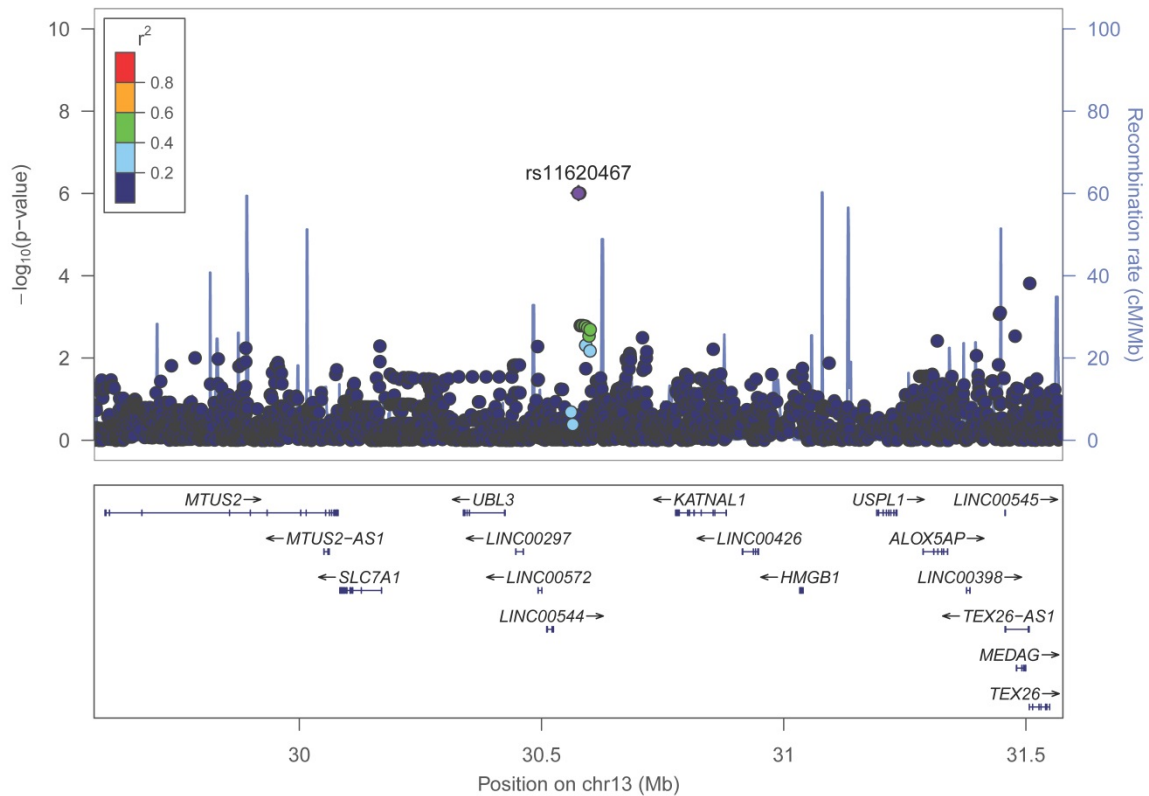
Anhang E80: Locuszoom-Plot für rs75118615 in Chromosom 12 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



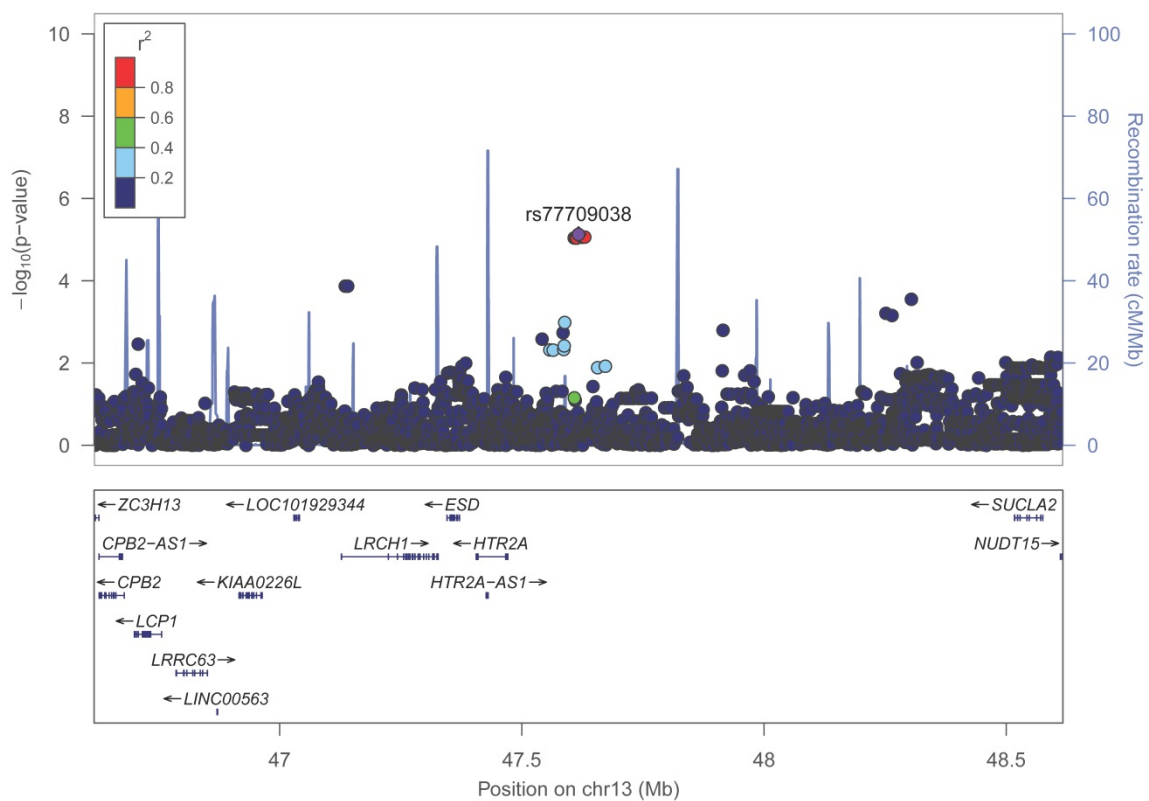
Anhang E81: Locuszoom-Plot für rs79522035 in Chromosom 12 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



Anhang E82: Locuszoom-Plot für rs7968966 in Chromosom 12 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

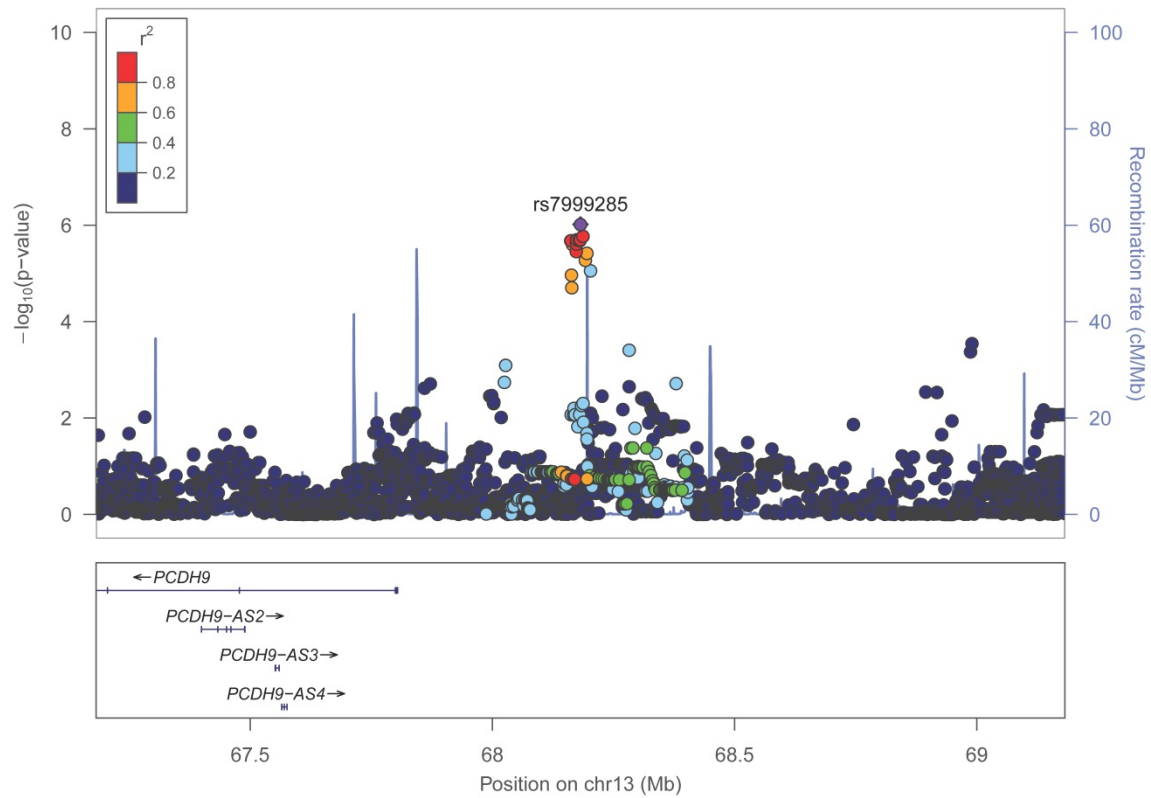


Anhang E83: Locuszoom-Plot für rs11620467 in Chromosom 13 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

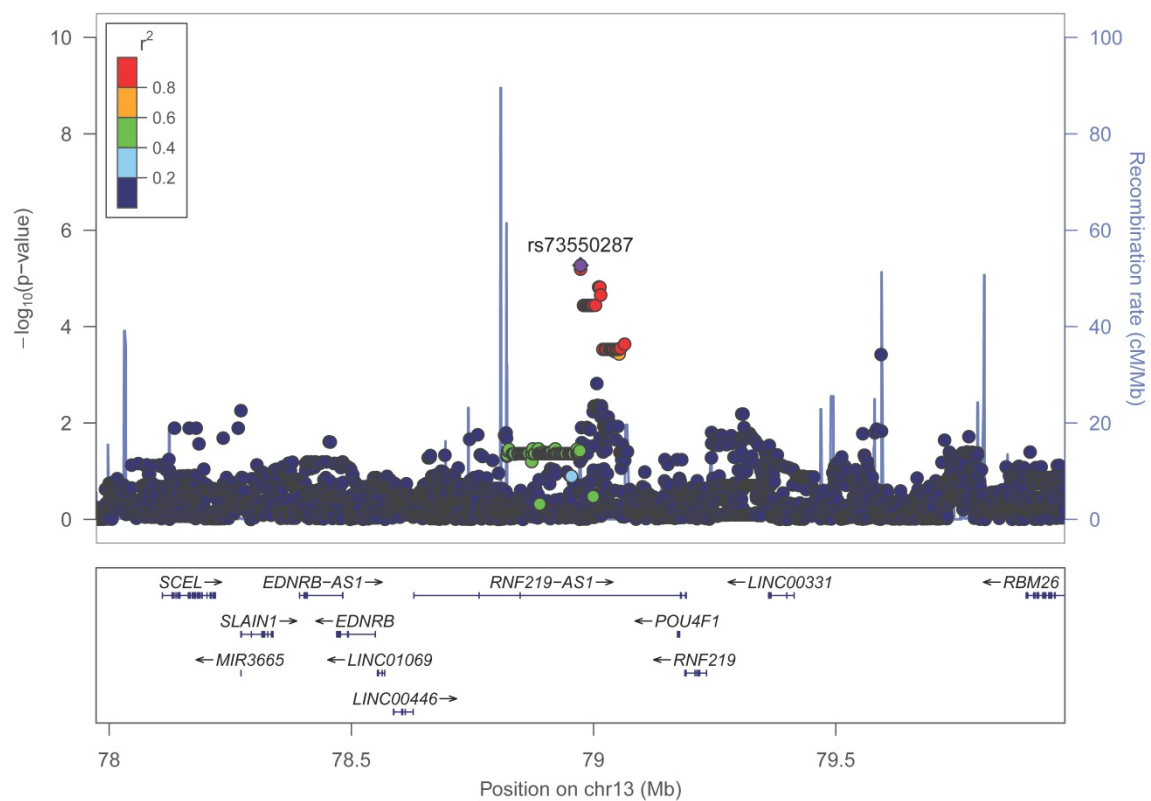


Anhang E84: Locuszoom-Plot für rs77709038 in Chromosom 13 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

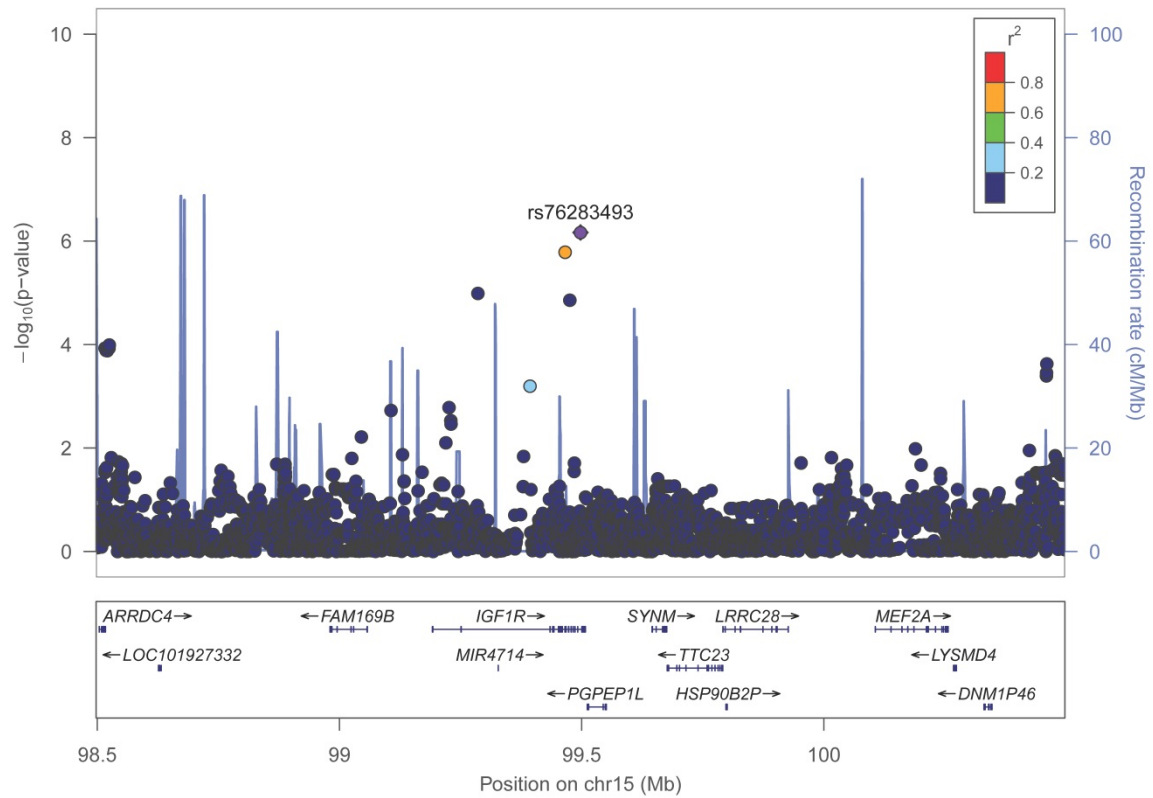




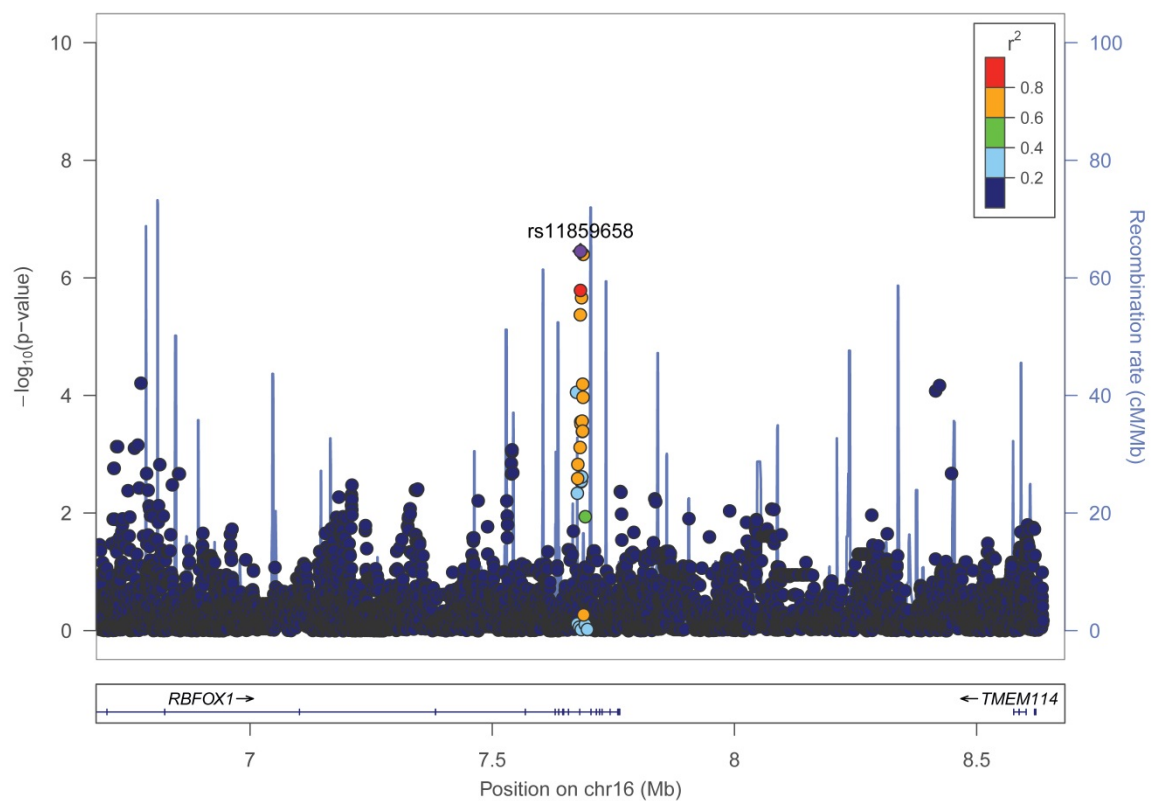
Anhang E85: Locuszoom-Plot für rs7999285 in Chromosom 13 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



Anhang E86: Locuszoom-Plot für rs73550287 in Chromosom 13 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

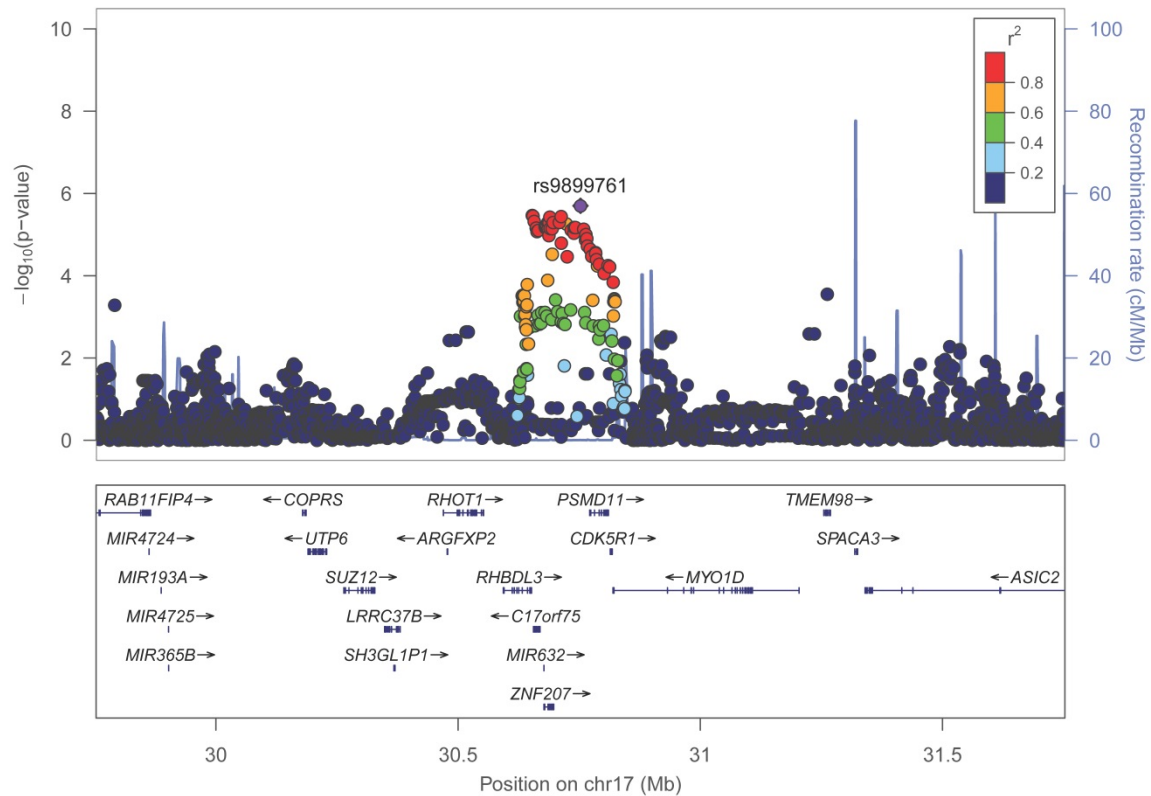


Anhang E87: Locuszoom-Plot für rs76283493 in Chromosom 15 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

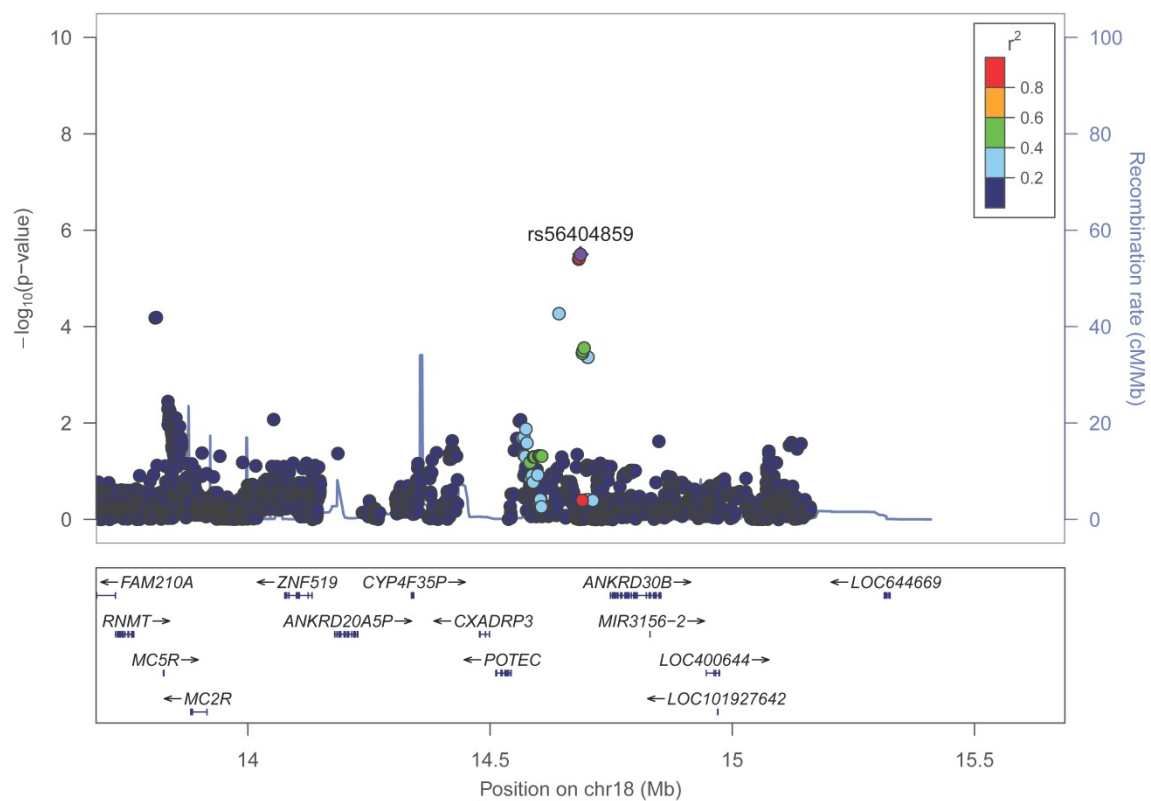


Anhang E88: Locuszoom-Plot für rs11859658 in Chromosom 16 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

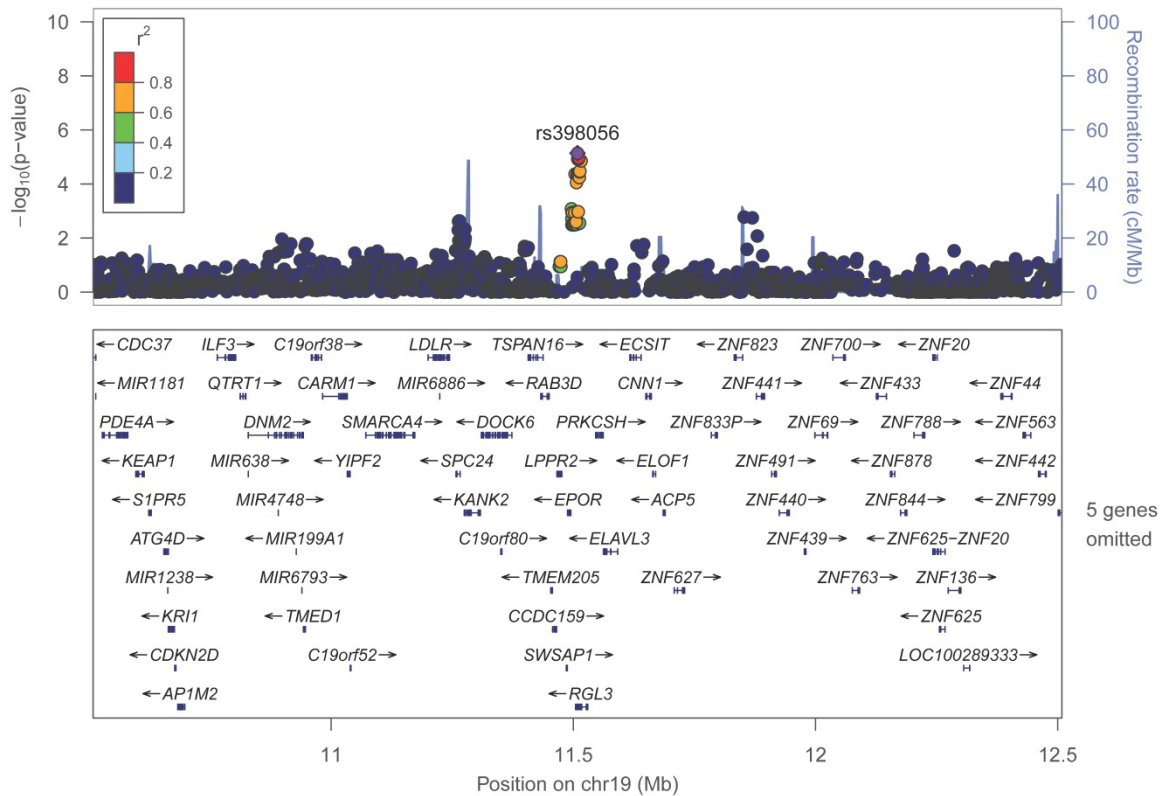




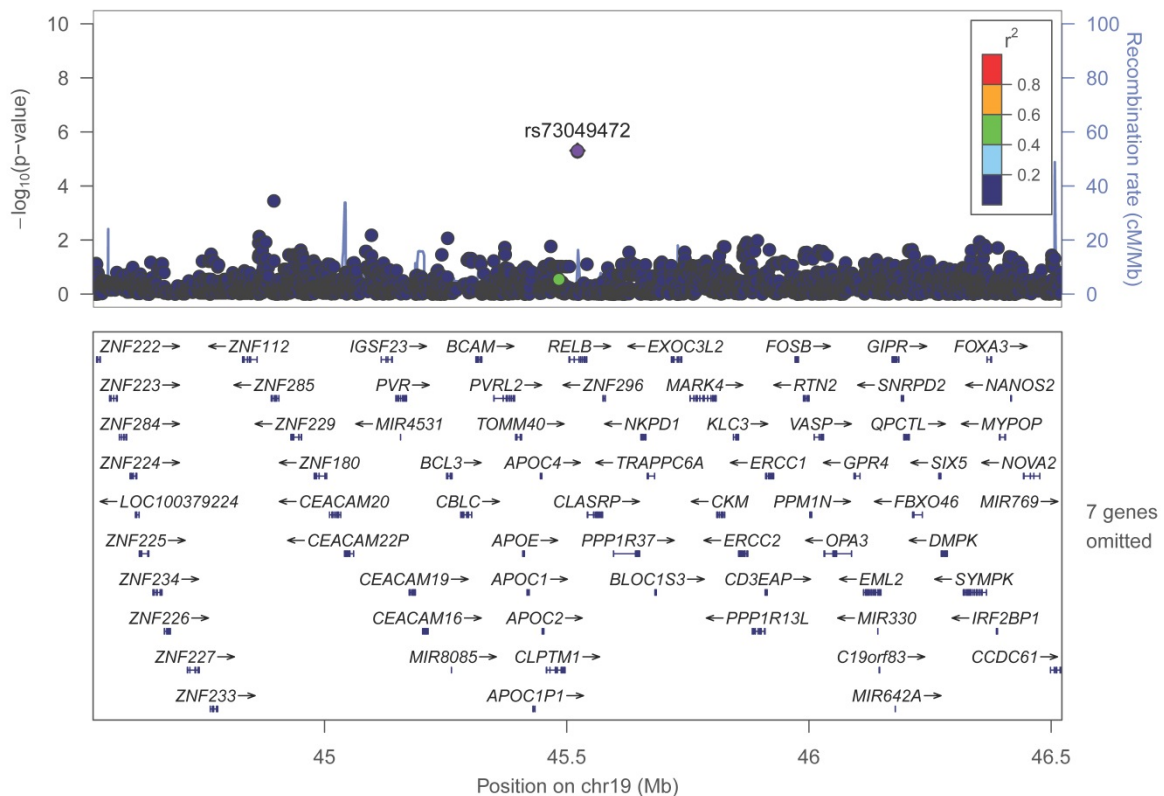
Anhang E89: Locuszoom-Plot für rs9899761 in Chromosom 17 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



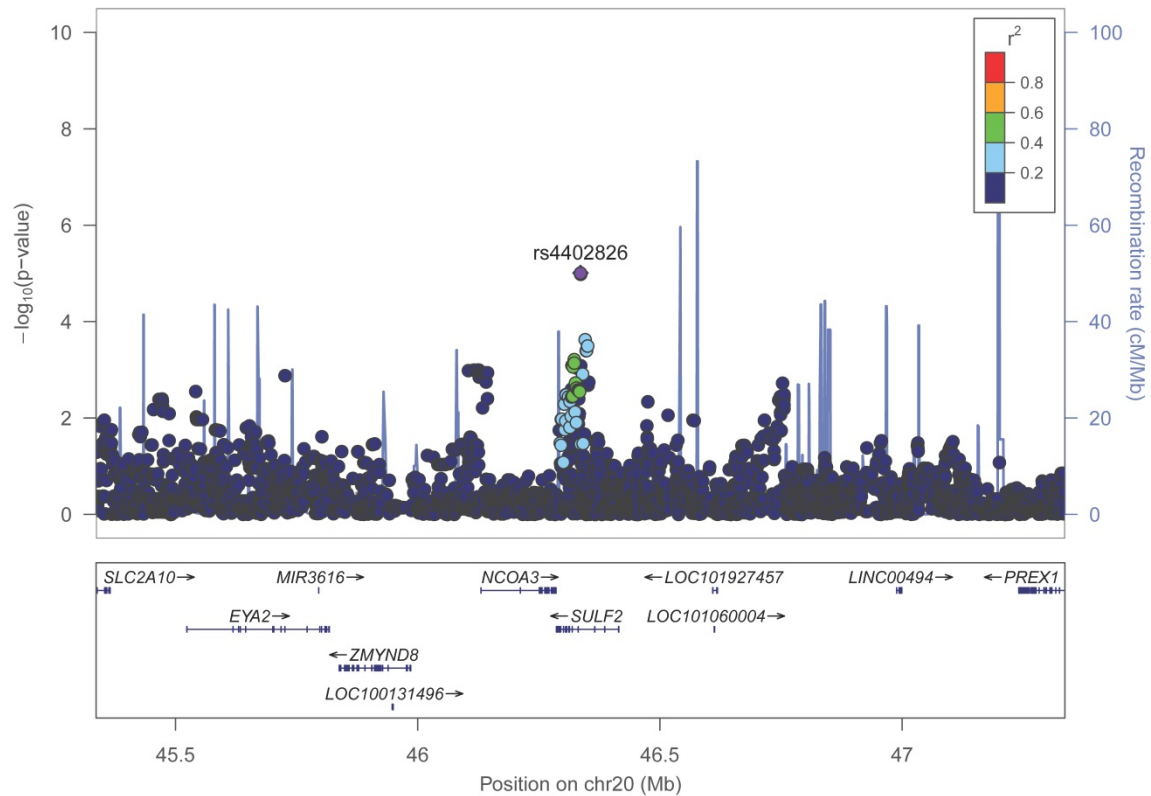
Anhang E90: Locuszoom-Plot für rs56404859 in Chromosom 18 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



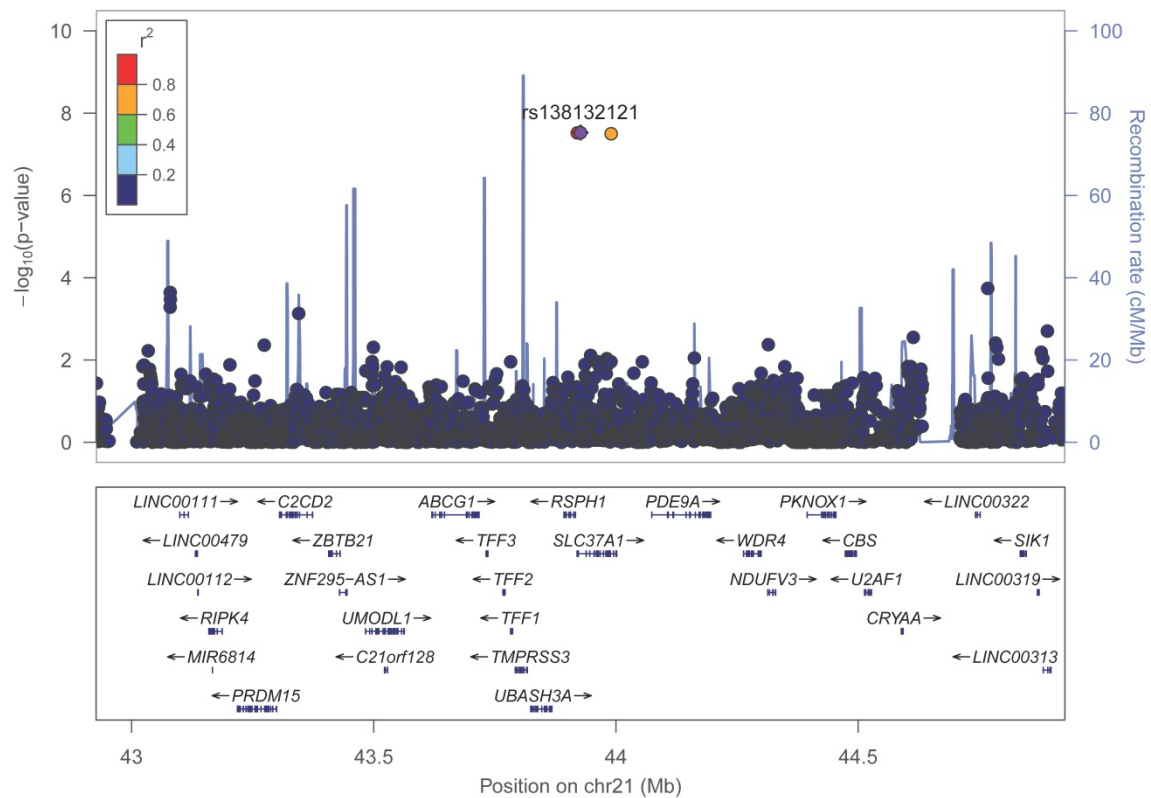
Anhang E91: Locuszoom-Plot für rs398056 in Chromosom 19 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



Anhang E92: Locuszoom-Plot für rs73049472 in Chromosom 19 ( $\pm 1$  Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



Anhang E93: Locuszoom-Plot für rs4402826 in Chromosom 20 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell



Anhang E94: Locuszoom-Plot für rs138132121 in Chromosom 21 ( $\pm 1$ Mb als Umgebung) für den SOFA-Score im rezessiven Modell

## Anhang F: Ergebnisse der Literaturrecherche

Anhang F1: Vergleich der Topassoziationen ( $p < 1 \times 10^{-5}$ ) zwischen der GWAS von Rautanen et al. (2015), der vorliegenden GWAS und den Ergebnissen der Exomsequenzierung

SNP	Chromosome: position	zugeordnetes Gen <sup>1</sup>	GWAS Rautanen et al. (2015)			GWAS		Exom- sequen- zierung	
			Effektallel/ anderes Allel <sup>2</sup>	OR	p-value	MAF	OR <sup>3</sup>	p-value <sup>3</sup>	p-value <sup>3</sup>
Patienten mit Sepsis durch Pneumonie oder abdominale Infektionen (Supplementary Tabelle 4 Rautanen et al., 2015)									
rs7591064	2:49,177,601	intergenic	T/C	1.49	9.50x10 <sup>-6</sup>	0.18	0.80	0.28	--
rs17324515	2:133,396,179	LYPD1	T/C	0.74	3.50x10 <sup>-5</sup>	0.39	1.00	0.82	0.19
rs2709532	2:133,426,183	LYPD1	C/G	0.71	3.80x10 <sup>-6</sup>	0.39	1.00	0.78	0.19
rs78690211	3:134,815,187	EPHB1	T/A	1.99	1.30x10 <sup>-6</sup>	0.08	1.00	0.87	0.50
rs9876830	3:157,311,299	C3orf55	G/A	0.70	7.30x10 <sup>-6</sup>	0.3	0.80	0.15	0.15
rs114618137	5:113,387,846	lincRNA	C/T	1.80	2.70x10 <sup>-6</sup>	0.11	0.90	0.65	--
rs942635	6:163,602,261	PACRG	C/T	0.65	6.90x10 <sup>-6</sup>	0.18	1.00	0.83	0.53
rs2763993	6:163,603,305	PACRG	C/T	0.67	4.60x10 <sup>-5</sup>	0.16	1.00	0.80	0.53
rs4732529	7:83,635,586	SEMA3A	T/C	1.59	1.80x10 <sup>-6</sup>	0.16	1.10	0.68	0.22
rs76881522	7:83,670,129	SEMA3A	A/T	1.56	1.40x10 <sup>-5</sup>	0.13	1.20	0.40	0.22
rs112692056	10:95,820,702	PLCE1	T/C	1.10	3.30x10 <sup>-6</sup>	0.05	1.00	0.88	0.11
rs74438932	13:27,422,997	intergenic	T/A	1.90	1.10x10 <sup>-6</sup>	0.08	0.60	0.04	--
rs6501341	17:67,665,781	AC003051.1	G/A	1.98	3.50x10 <sup>-6</sup>	0.07	1.40	0.20	--
rs117914209	18:51,427,254	intergenic	C/T	2.96	6.50x10 <sup>-6</sup>	0.04	1.00	0.97	--
rs2096460	21:33,704,100	URB1	A/C	1.64	8.10x10 <sup>-6</sup>	0.11	0.60	0.01	0.50
Patienten mit Sepsis durch Pneumonie (Supplementary Tabelle 3 Rautanen et al., 2015)									
rs146730869	1:82,383,883	LPHN2	A/G	4.48	5.30x10 <sup>-6</sup>	0.03	2.90	0.02	0.45
rs10928450	2:134,086,271	NCKAP5	G/A	0.63	9.00x10 <sup>-6</sup>	0.27	1.00	0.78	0.13
rs13392963	2:134,091,649	NCKAP5	T/C	0.63	1.60x10 <sup>-5</sup>	0.27	1.00	0.86	0.13
rs78318430	2:201,260,365	SPATS2L	G/A	2.96	2.00x10 <sup>-5</sup>	0.03	1.30	0.52	0.17
rs893357	2:201,308,486	SPATS2L	C/T	2.70	3.40x10 <sup>-6</sup>	0.06	1.30	0.43	0.17
rs72661871	4:91,619,360	CCSER1	A/G	2.87	7.80x10 <sup>-6</sup>	0.04	1.50	0.30	0.32
rs72661895	4:91,671,916	CCSER1	G/A	2.92	6.40x10 <sup>-6</sup>	0.04	1.60	0.21	0.32
rs4957796	5:108,402,140	FER	C/T	0.52	9.70x10 <sup>-8</sup>	0.17	1.10	0.65	0.40
rs975056	5:108,406,299	FER	C/T	0.56	3.30x10 <sup>-7</sup>	0.21	1.10	0.67	0.40

rs62375529	5:108,417,332	<i>FER</i>	<b>C/T</b>	0.56	$7.50 \times 10^{-7}$	0.2	1.10	0.66	0.40
rs553438	5:134,514,728	intergenic	<b>T/C</b>	1.59	$2.20 \times 10^{-5}$	0.24	1.30	0.13	--
rs639405	5:134,532,593	intergenic	<b>T/A</b>	1.61	$8.00 \times 10^{-6}$	0.26	1.20	0.16	--
rs79423885	6:103,810,003	intergenic	<b>G/A</b>	2.05	$8.10 \times 10^{-6}$	0.07	1.40	0.25	--
rs77054842	6:103,813,490	intergenic	<b>G/A</b>	2.06	$7.30 \times 10^{-6}$	0.07	1.40	0.25	--
rs4732529	7:83,635,586	<i>SEMA3A</i>	<b>T/C</b>	1.78	$1.60 \times 10^{-6}$	0.16	1.10	0.68	0.22
rs76881522	7:83,670,129	<i>SEMA3A</i>	<b>A/T</b>	1.77	$6.20 \times 10^{-6}$	0.13	1.20	0.40	0.22
rs35947027	7:123,248,738	<i>ASB15</i>	<b>G/A</b>	1.54	$7.60 \times 10^{-6}$	0.30	1.00	0.75	0.07
rs12114790	8:19,554,995	<i>CSGALNACT1</i>	<b>T/C</b>	1.43	$6.40 \times 10^{-5}$	0.41	1.00	0.79	0.59
rs10095344	8:19,574,243	<i>CSGALNACT1</i>	<b>C/T</b>	1.50	$1.00 \times 10^{-5}$	0.38	1.00	0.95	0.59
rs17057959	13:38,969,457	intergenic	<b>C/T</b>	1.78	$1.10 \times 10^{-6}$	0.15	1.00	0.87	--
rs9566343	13:39102,184	intergenic	<b>G/T</b>	1.71	$1.40 \times 10^{-6}$	0.18	1.00	0.96	--

<sup>1</sup>Rautanen et al. (2015) <sup>2</sup>ett gedruckt: seltenes Allel <sup>3</sup>Ergebnisse für die Zielgröße 28 Tage Mortalität (bei der GWAS im additiven Modell)